

Příloha I

Seznam názvů, lékové formy, síly veterinárních léčivých přípravků, cílových druhů zvířat, cest podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léčivá látka	Síla	Léková forma	Cílové druhy	Způsob podání
Belgie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, drůbež (brojleři)	perorální podání (v pitné vodě)
Dánsko	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata	Perorálně
Francie	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, kur domácí	Perorálně
Německo	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycinum hydrochloridum	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata	Perorálně
Maďarsko	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, kur domácí	Pro podání v pitné vodě
Irsko	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata	Perorálně v pitné vodě

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Léčivá látka	Síla	Léková forma	Cílové druhy	Způsob podání
Polsko	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, kur domácí	Pro podání v pitné vodě
Velká Británie	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycinum	400 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata	Pro podání v pitné vodě

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Lincocin a souvisejících názvů (viz Příloha I)

1. Úvod

Lincocin je prášek pro perorální roztok, který obsahuje 400 mg linkomycinu na gram přípravku. Léčivá látka, linkomycin, je linkosamidové antibiotikum, které produkuje bakterie *Streptomyces lincolnensis*. Linkomycin je bakteriostatický a účinkuje primárně proti grampozitivním bakteriím (aerobním i anaerobním), gramnegativním anaerobním bakteriím a mykoplazmám.

Dne 5. července 2016 Evropská komise zaslala Evropské agentuře pro léčivé přípravky oznámení o předložení přípravku Lincocin a souvisejících názvů k přezkoumání podle článku 34 směrnice 2001/82/ES. Evropská komise postoupila tuto záležitost k přezkoumání kvůli rozdílným vnitrostátním rozhodnutím, která přijaly členské státy (EU/EHP), což vedlo k nesrovnalostem v informacích o přípravku pro přípravek Lincocin a související názvy (dále jen Lincocin).

Hlavní oblasti nesouladu ve stávajících informacích o přípravku se týkají:

- cílových druhů zvířat
- indikací
- dávkování
- ochranných lhůt.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Prasata

Pro všechny přípravky, kterých se tento postup přezkoumání týká, byla prasata jako cílový druh již schválena. Pokud jde o indikaci léčby a metafylaxi dyzentérie prasat způsobené bakterií *Brachyspira hyodysenteriae* a/nebo jinými bakteriemi citlivými na linkomycin, držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje o minimální inhibiční koncentraci (MIK) z několika studií (včetně nedávných vlastních studií provedených v roce 2016), klinických studií a studií z odborné literatury. Ačkoliv neexistuje standardizovaná metodika pro stanovení MIK antibiotik proti bakterii *B. hyodysenteriae*, bylo s ohledem na údaje o citlivosti *in vitro* zřejmé, že většina izolátů nespadá do zřejmé populace divokého typu. Předložené klinické údaje naznačily, že přípravek Lincocin byl v léčbě dyzentérie prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae* účinný. Dotčené studie však byly provedeny v letech 1977–1993 a MIK izolátů nebyly ve většině předložených klinických studií stanoveny. Vysoká úroveň *in vitro* rezistence u bakterie *B. hyodysenteriae* proto představuje významnou nejistotu ohledně klinické účinnosti přípravku Lincocin. Kromě toho v rámci nedávného postupu přezkoumání podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu určené k perorálnímu podání prasatům nebo kuřatům (EMA/V/A/110)¹ Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) dospěl k závěru, že indikace u dyzentérie prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae* nebyly dostatečně podpořeny a měly by být z informací o přípravku vypuštěny. Vzhledem k tomu, že závěry z výše uvedeného postupu přezkoumání (EMA/V/A/110) lze extrapolovat na stávající postup, dospěl výbor CVMP k závěru, že tato indikace by měla být z informací o přípravku pro přípravek Lincocin

¹ CVMP opinion for a referral procedure (EMA/V/A/110) under Article 35 of Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products containing a combination of lincomycin and spectinomycin to be administered orally to pigs and/or poultry – [link](#)

rovněž vyškrtnuta.

Na podporu indikace v léčbě a metafylaxi enzootické pneumonie způsobené bakterií *Mycoplasma hyopneumoniae* držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje o citlivosti *in vitro* včetně nedávné vlastní studie a klinických údajů včetně terénních studií.

Je třeba poznamenat, že neexistují žádné standardizované postupy pro testování MIK antimikrobiálních látek proti mykoplazmám ani žádná klinická hraniční koncentrace, což komplikuje porovnání výsledků různých studií. Nicméně na základě poskytnutých údajů o MIK, včetně studie provedené držitelem rozhodnutí o registraci v roce 2016, lze usoudit, že schéma citlivosti bakterie *M. hyopneumoniae* na linkomycin se během posledních 20–25 let významně nezměnilo.

Pokud jde o klinické údaje, některé ze studií, které držitel rozhodnutí o registraci předložil, byly provedeny na lékových formách linkomycinu podávaných v krmivech. Bioekvivalence mezi rozpustným práškem a premixem byla zkoumána ve dvou studiích, ale nebylo možné ji formálně prokázat. Nicméně vzhledem k tomu, že farmakokinetické parametry byly vyšší po podání rozpustného prášku a obecně se má za to, že rozpustné prášky pravděpodobně zprostředkovávají lepší biologickou dostupnost léčivé látky ve srovnání s přípravky podávanými v krmivech, výbor CVMP uznal, že klinické výsledky týkající se premixových přípravků lze extrapolovat na rozpustný prášek. Některé ze studií, ve kterých byl linkomycin podáván v krmivech, byly považovány za důkaz terapeutického a/nebo metafylaktického účinku linkomycinu proti enzootické pneumonii. Dávky použité v těchto studiích odpovídaly navrhované dávce 10 mg / kg živé hmotnosti. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž poskytl další údaje z jedné studie, která zkoumala účinnost linkomycinu ve formě rozpustného prášku, který byl podáván v pitné vodě prasatům na statku se známými problémy s enzootickou pneumonií. Celkově vzhledem k rozsahu postupu výbor CVMP zastával názor, že indikace „Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené bakterií *Mycoplasma hyopneumoniae*“ byla dostatečně odůvodněna.

Výbor CVMP dále usoudil, že do bodu 4.4 „Zvláštní upozornění pro každý cílový druh“ souhrnu údajů o přípravku (SPC) je nutné zařadit následující upozornění:

„Citlivost bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae* na antimikrobiální látky je z důvodu technických omezení *in vitro* obtížně testovatelná. Kromě toho chybí klinické hraniční koncentrace jak pro bakterii *M. hyopneumoniae*, tak pro bakterii *C. perfringens*. Pokud je to možné, léčba by měla být založena na místních epidemiologických informacích (na regionální úrovni, na úrovni statku) týkajících se odpovědi enzootické pneumonie / nekrotické enteritidy na léčbu linkomycinem.“

Režim dávkování pro tuto indikaci se nezměnil a zůstal na úrovni 10 mg linkomycinu / kg živé hmotnosti denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů. Bod 4.9 „Podávané množství a způsob podání“ SPC byl přesto upraven, a to zejména s ohledem na jasnější formulaci.

S ohledem na ochrannou lhůtu poskytl držitel rozhodnutí o registraci uspokojivou studii deplece reziduí u prasat. Počet zvířat (18 vykastrovaných samců a 18 samic) zahrnutých do studie a jejich živá hmotnost (36,5 až 71 kg) byly adekvátní. Použitá dávka (přibližně 10 mg linkomycinu / kg živé hmotnosti / den, která byla podávána v pitné vodě) byla považována za reprezentativní z hlediska maximálního doporučeného množství linkomycinu pro daný přípravek. Doba porážky (0 hodin po 3 dnech léčby a 0, 6, 12 a 24 hodin po 21 dnech léčby) byla adekvátně rozložena tak, aby podpořila navrhovanou ochrannou lhůtu nula dnů. Popis a ověření analytické metody plynové chromatografie / hmotnostní spektrometrie (GC/MS) byly považovány za přijatelné.

Na základě výsledků ze studie a výpočtů provedených výborem CVMP se dospělo k závěru, že ochranná lhůta nula dnů pro vepřové maso a vnitřnosti nemusí být pro spotřebitele bezpečná, protože první časový bod, ve kterém byly hodnoty ve všech vzorcích nižší než jejich příslušné maximální limity reziduí (MLR), dosahoval 12 hodin. Proto byla pro vepřové maso a vnitřnosti doporučena ochranná lhůta jeden den, protože poskytuje dostatečnou bezpečnostní rezervu.

Kuřata

Kuřata jsou jako cílový druh schválena v Belgii, Francii, Maďarsku a Polsku.

Na podporu navrhované harmonizované indikace k léčbě a metafylaxi nekrotické enteritidy způsobené bakterií *Clostridium perfringens* předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* včetně nedávné vlastní studie z roku 2016, klinických studií a údajů z odborné literatury.

Údaje *in vitro* z publikované literatury a z vlastní studie držitele rozhodnutí o registraci naznačují, že distribuce MIK linkomycinu byla široká a nebyla unimodální. Například výsledky studie provedené držitelem rozhodnutí o registraci v roce 2016 u 92 evropských izolátů ukázaly rozsah MIK od 0,5 µg/ml do > 256 µg/ml a trimodální distribuci MIK linkomycinu proti bakterii *C. perfringens* (maximum při 1 µg/ml, 8 µg/ml a > 256 µg/ml), přičemž většina izolátů nepatří do zřejmé populace divokého typu. To je podobné jako ve většině předchozích studií. Byl učiněn závěr, že schéma citlivosti bakterie *C. perfringens* na linkomycin se během posledních 25 let výrazně nezměnilo. Nebyly však k dispozici žádné definitivní důkazy o tom, že kmeny bakterie *C. perfringens* s vysokými MIK linkomycinu mohou být klinicky rezistentní. Ve skutečnosti existují důkazy – byť jen z modelu subklinické infekce –, že hodnoty MIK nad hodnoty pro zřejmou populaci divokého typu nemusí nutně korelovat s nedostatečnou klinickou účinností linkomycinu (Lanckriet a kol., 2010)². Může se stát, že lokální intestinální koncentrace linkomycinu překračují MIK izolátů, které nejsou divokého typu.

Studie titrace dávky zkoumala terapeutický účinek různých hladin linkomycinu podávaného v pitné vodě na nekrotickou enteritidu u brojlerů v simulovaných přirozených podmínkách. Bylo vypočteno, že koncentrace 16,9 mg/l byla minimální dávkou, která by poskytla maximální účinek. To odpovídá vypočtené dávce 3,9 mg/kg živé hmotnosti. Dávka 3,9 mg/kg živé hmotnosti byla zkoumána ve dvou dalších, podobně navržených studiích za simulovaných přirozených podmínek. Obě tyto studie zahrnovaly 1 116 ptáků, kteří byli rozděleni do léčebné skupiny a neléčené kontrolní skupiny. V obou studiích byly zjištěny významné rozdíly v úmrtnosti mezi ptáky léčenými linkomycinem (0 % a 0,7 %) a negativními kontrolami (14 % a 7,5 %). Přestože byly studie provedeny v 80. letech 20. století v USA a MIK izolátů vyvolávajících nekrotickou enteritidu ve dvou z těchto studií nejsou známy, držitel rozhodnutí o registraci stanovil MIK izolátů bakterie *C. perfringens* získaných z kuřat v USA v 90. letech 20. století. Ve srovnání s novějšími izoláty z EU (2011–2016) jsou distribuce MIK podobné, přičemž jsou trimodální s maximy, které se liší nejvýše o jedno dvojité ředění. Tyto údaje se jako takové považují za podporu extrapolace výsledků z výše zmíněných studií provedených v 80. letech 20. století v USA na současnou situaci v EU.

Závěrem lze tedy konstatovat, že vzhledem k tomu, že schéma citlivosti bakterie *C. perfringens* na linkomycin se za posledních 25 let významně nezměnilo, a vzhledem k nemožnosti definitivní korelace mezi MIK a klinickou účinností a v kontextu celého postupu výbor CVMP usoudil, že indikace je dostatečně odůvodněná, a tudíž lze kuřata ponechat jako cílový druh.

V současnosti schválenou dávkou a harmonizovaným návrhem u kuřat bylo podávání 3–6 mg linkomycinu na kg živé hmotnosti denně po dobu 7 po sobě jdoucích dnů. Podle všeho to bylo v souladu s dávkováním hodnoceným ve studiích, nicméně dvojnásobný rozsah dávky bez jasného pokynu pro konečného uživatele o tom, kdy podat přípravek ve vyšším a kdy v nižším rozmezí dávky, byl považován za nejednoznačný. Jednorázová (optimální) dávka byla považována za vhodnější. Na základě dostupných údajů a s ohledem na variabilitu konzumace vody, a tudíž dávku požitou léčenými zvířaty, byla navržena dávka 5 mg linkomycinu na kg živé hmotnosti po dobu 7 dnů. Tato dávka překročila minimální účinnou dávku (3,9 mg/kg) stanovenou ve studii pro hodnocení dávky a byla v rozmezí testovaném ve studiích pro ověření dávky a studiích bezpečnosti cílových druhů zvířat. Výbor CVMP zohlednil potíže při stanovení jednorázové dávky a souhlasil s

² Lanckriet et al. (2010). The effect of commonly used anticoccidials and antibiotics in a subclinical necrotic enteritis model. Avian Pathology, 39, 63.

tím, že ačkoli je stanovena poněkud libovolně, navrhovaná dávka 5 mg linkomycinu na kg živé hmotnosti po dobu 7 dnů je přijatelná. Jako minimální účinná dávka se jeví přibližně 4 mg/kg na kg živé hmotnosti a volba této dávky by vedla k dosažení maximálního terapeutického indexu. S ohledem na variabilní příjem léčivé látky, k němuž může dojít v důsledku dávkování v pitné vodě, a dobrý bezpečnostní profil linkomycinu, byla za odůvodněnou považována dávka vyšší než minimální účinná dávka.

Navíc bylo výrazně změněno znění bodu 4.9 „Podávané množství a způsob podání“ SPC, a to zejména s ohledem na jasnější formulaci.

Pokud jde o stanovení ochranné lhůty, nebyly pro přípravek Lincocin pomocí moderní zkušební metody vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) provedeny žádné studie deplece reziduí u kuřat. K dispozici jsou starší studie provedené s využitím mikrobiologických metod, které naznačují, že by ochranná lhůta nula dnů mohla být přiměřená. Tyto studie však nebyly provedeny podle současných standardů.

Byla předložena aktuální studie deplece reziduí u rozpustného prášku obsahujícího kombinaci linkomycinu a spektinomycinu, přičemž dávka linkomycinu, která byla podána, byla přibližně 3krát až 5krát vyšší než doporučená dávka pro přípravek Lincocin. Hladiny tkáňových reziduí byly stanoveny ve složených vzorcích odebraných u 4 ptáků 0, 2 a 7 dnů po ukončení léčby. Po 2 dnech od ukončení léčby byla rezidua v játrech, ledvinách a svalech nižší než hodnoty MLR. V jednom ze tří složených svalových vzorků byla rezidua mírně nad MLR (57 µg/kg oproti 50 µg/kg). Na základě zjištěného schématu deplece reziduí se pro kombinovaný přípravek ukázala být vhodná pětidenní ochranná lhůta.

Výbor CVMP poznamenal, že vhodnější by byla studie deplece reziduí zkoumající samotný přípravek Lincocin (nebo bioekvivalentní přípravek). Vzhledem k tomu, že dávka linkomycinu podávaná v předložené studii byla několikanásobně vyšší než doporučená dávka přípravku Lincocin a doba trvání léčby byla podobná, se však mělo za to, že studie, jež je k dispozici, poskytuje spíše konzervativní výsledek, i když možnost farmakokinetických interakcí mezi linkomycinem a spektinomycinem nebyla zkoumána. Z tohoto důvodu by výše uvedená studie mohla být pro stanovení ochranné lhůty přípravku Lincocin pro kuřecí maso a droby přijata.

Proto byl učiněn závěr, že navrhovanou pětidenní ochrannou lhůtu lze považovat za bezpečnou pro doporučený režim dávkování, jímž je 5 mg linkomycinu na kg živé hmotnosti za den po dobu 7 dnů. Navíc starší studie provedené s přípravkem Lincocin u kuřat, ve kterých byla pro měření reziduí použita mikrobiologická metoda, poskytují další ujištění, že pětidenní ochranná lhůta je pro spotřebitele bezpečná.

Pokud jde o nosnice, nejsou k dispozici žádné údaje na podporu ochranné lhůty pro vejce, proto by používání přípravku nemělo být povoleno u nosnic produkujících vejce určená k lidské spotřebě.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Toto vyhodnocení poměru přínosů a rizik se provádí v souvislosti s článkem 34 směrnice 2001/82/ES a jeho cílem v rámci současného postupu je dosáhnout harmonizace podmínek pro registraci přípravku Lincocin a souvisejících názvů v rámci EU. Předložení věci k přezkoumání vede k úplné harmonizaci informací o přípravku. Toto hodnocení se zaměřuje na otázky týkající se harmonizace, které mohou změnit poměr přínosů a rizik.

Lincocin je prášek pro perorální roztok, který obsahuje 400 mg linkomycinu na gram přípravku. Léčivá látka, linkomycin, je linkosamidové antibiotikum, které produkuje bakterie *Streptomyces*

lincolnensis. Linkomycin je bakteriostatický a účinkuje primárně proti grampozitivním bakteriím (aerobním i anaerobním), gramnegativním anaerobním bakteriím a mykoplazmám.

Vyhodnocení přínosů

Následující indikace přípravku Lincocin a souvisejících názvů lze na základě poskytnutých údajů podpořit:

Prasata:

Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené bakterií *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kuřata:

Léčba a metafylaxe nekrotické enteritidy způsobené bakterií *Clostridium perfringens*.

Prasata

Na podporu indikace v léčbě a metafylaxi enzootické pneumonie způsobené bakterií *Mycoplasma hyopneumoniae* držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje o citlivosti *in vitro* včetně nedávné vlastní studie a klinických údajů včetně terénních studií.

Navzdory nedostatku standardizovaných postupů pro testování MIK antimikrobiálních látek proti mykoplazmám a klinických hraničních koncentrací bylo na základě údajů o MIK možno konstatovat, že schéma citlivosti bakterie *M. hyopneumoniae* na linkomycin se během posledních 20–25 let významně nezměnilo.

Předložené klinické údaje prokázaly, že přípravek Lincocin byl účinný v léčbě a metafylaxi enzootické pneumonie způsobené bakterií *M. hyopneumoniae* při podávání 10 mg linkomycinu na kg živé hmotnosti po dobu 21 po sobě jdoucích dnů.

Poměr přínosů a rizik v souvislosti s používáním přípravku Lincocin proti dyzentérii prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae* se považuje za nepříznivý vzhledem k rozvoji získané rezistence a vysoké nejistotě ohledně jeho vlivu ve smyslu účinnosti *in vivo*. Indikaci proti dyzentérii prasat způsobené bakterií *B. hyodysenteriae* nebylo možné dále zachovávat a byla odstraněna.

Kuřata

Na podporu navrhované harmonizované indikace v léčbě a metafylaxi nekrotické enteritidy způsobené bakterií *Clostridium perfringens* předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o citlivosti *in vitro* včetně nedávné vlastní studie z roku 2016, klinických studií a údajů z odborné literatury.

Údaje *in vitro* z publikované literatury a z vlastní studie držitele rozhodnutí o registraci naznačují, že hodnoty MIK linkomycinu mají široké rozpětí a nejsou unimodální. Byl učiněn závěr, že schéma citlivosti bakterie *C. perfringens* na linkomycin se během posledních 25 let výrazně nezměnilo. Nebyly však k dispozici žádné definitivní důkazy o tom, že kmeny bakterie *C. perfringens* s vysokými MIK linkomycinu mohou být klinicky rezistentní.

Poskytnuté klinické údaje prokázaly, že Lincocin byl účinný v léčbě a metafylaxi nekrotické enteritidy způsobené bakterií *C. perfringens* v dávce 5 mg linkomycinu na kg živé hmotnosti po dobu 7 po sobě jdoucích dnů.

Vyhodnocení rizik

Vzhledem k tomu, že režimy dávkování doporučené výborem CVMP nebyly navýšeny a indikace nebyly rozšířeny s ohledem na ty, které byly schváleny ve většině souhrnů údajů o přípravku, posouzení bezpečnosti cílových druhů zvířat a bezpečnosti uživatelů neodhalilo nové potíže. Harmonizovaná upozornění a opatření navržená v informacích o přípravku byla považována za dostatečné k zajištění bezpečnosti uživatelů výrobku.

Vzhledem k výsledkům z předložené studie deplece reziduí a výpočtům provedeným výborem CVMP byla doporučena jednodenní ochranná lhůta.

Na základě předložené dokumentace byla navrhovaná ochranná lhůta 5 dnů pro kuřecí maso a droby považována za bezpečnou pro spotřebitele. Vzhledem k tomu, že nebyly k dispozici žádné údaje na podporu ochranné lhůty pro nosnice, používání přípravku u nosnic, které produkují vejce určená k lidské spotřebě, by nemělo být povoleno.

Možné riziko pro životní prostředí nebylo v rámci tohoto postupu zohledňováno. Jelikož však režimy dávkování a indikace nebyly rozšířeny, nedochází k žádnému zvýšení expozice životního prostředí léčivé látky.

Rizika spojená s používáním přípravku Lincocin a souvisejících názvů jsou riziky obecně přisuzovanými antimikrobiálními látkami používanými u zvířat určených k produkci potravin, tj. rozvoj antimikrobiální rezistence u cílových bakterií, rozšiřování rezistentních bakterií / faktorů rezistence atd.

Přestože tato rizika nebyla jednoznačně posouzena, je možnost ovlivnění lidského zdraví prostřednictvím křížové rezistence na klindamycin a další látky ze skupiny makrolidů, linkosamidů a streptograminů reálná. Lidské a zvířecí bakterie sdílejí stejné determinanty rezistence. Rezistence může být bezprostředním problémem kvůli vlivu na zoonotické patogeny, jako jsou bakterie rodu *Campylobacter* a *Enterococcus*, nebo může být přenášena horizontálně na lidské patogeny prostřednictvím mobilních genetických prvků. Antimikrobiální látky makrolidy, linkosamidy a streptograminy organizace WHO (2017)³ uvedla na seznamu látek kriticky důležitých pro léčbu určitých zoonotických infekcí u lidí (jako jsou infekce bakterií *Campylobacter*).

Opatření k řízení nebo zmírňování rizik

Potenciální riziko rozvoje rezistence, která by mohla mít vliv na účinnost přípravku a celkové zdraví lidí a zvířat, je omezeno pomocí:

- omezení indikací na ty, které jsou dostatečně doloženy údaji o účinnosti,
- začlenění informací o stavu rezistence a upozornění ohledně uvážlivého používání, pokud jde o rezistenci, do bodů 4.4 „Zvláštní upozornění pro každý cílový druh“, 4.5 (i) „Zvláštní opatření pro použití u zvířat“ a 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“,
- toho, že revidovaný harmonizovaný souhrn informací o přípravku pro přípravek Lincocin obsahuje informace nezbytné k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Bylo prokázáno, že přípravek Lincocin je účinný v léčbě a metafylaxi enzootické pneumonie u prasat způsobené bakterií *M. hyopneumoniae*.

Rovněž bylo prokázáno, že přípravek Lincocin je účinný v léčbě a metafylaxi nekrotické enteritidy u kuřat způsobené bakterií *C. perfringens*.

Rizika pro uživatele byla vyhodnocena jako nízká a do informací o přípravku jsou zahrnuty odpovídající informace nutné pro zajištění bezpečnosti uživatele.

S ohledem na zajištění bezpečnosti spotřebitele byly stanoveny uspokojivé ochranné lhůty.

Na základě posouzení zdůvodnění postupu a údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci výbor CVMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku zůstává příznivý pro použití u prasat a kuřat za předpokladu provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

³ World Health Organization (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – [link](#)

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navržené držitelem rozhodnutí o registraci a celkově posoudil všechny předložené údaje,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravek Lincocin a související názvy uvedených v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou stanoveny v příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lincocin 400 mg/g prášek pro podání v pitné vodě

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá(é) látka(y):

Lincomycinum (ut lincomycini hydrochloridum monohydricum) 400 mg/g

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě.

Bílý až bělavý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata a kur domácí

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata: Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené *Mycoplasma hyopneumoniae*. Před použitím přípravku je třeba stanovit výskyt onemocnění v celé skupině zvířat.

Kur domácí: Léčba a metafylaxe nekrotické enteritidy způsobené *Clostridium perfringens*. Před použitím přípravku je třeba stanovit výskyt onemocnění v celé skupině zvířat.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

Nepodávejte vodu obsahující linkomycin a zamezte přístupu k ní králíkům, křečkům, morčatům, činčilám, koním nebo přežvýkavcům, protože to může způsobit závažné gastrointestinální problémy.

Nepoužívat v případech rezistence k linkosamidům.

Nepoužívat v případech dysfunkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Příjem medikované vody může být ovlivněn stupněm závažnosti onemocnění. Pokud není příjem vody dostatečný, měla by být prasata léčena parenterálně.

Citlivost *Mycoplasma hyopneumoniae* k antimikrobiálním látkám je obtížné testovat *in vitro* kvůli technickým obtížím. Navíc nejsou dostupné klinické hraniční koncentrace (breakpointy) pro *M. hyopneumoniae* ani *C. perfringens*. Pokud je to možné, tak by měla být terapie založena na lokálních (na úrovni regionu, farmy) epidemiologických informacích o odezvě enzootické pneumonie/nekrotické enteritidy na léčbu linkomycinem.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Použití tohoto veterinárního léčivého přípravku by mělo být založeno na identifikaci cílového patogenu a testování citlivosti bakterií izolovaných z daného zvířete. Nicméně je třeba vzít v úvahu text v odstavci 4.4.

Při použití tohoto veterinárního léčivého přípravku je třeba vzít v úvahu oficiální národní a regionální antibiotickou politiku.

Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v Souhrnu údajů o přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k linkomycinu a snížit účinnost léčby jinými linkosamidy, makrolidy a streptograminem B z důvodu potenciální zkřížené rezistence.

Zamezte opakovanému nebo prodlouženému použití přípravku zlepšeným řízením chovu nebo zlepšením hygieny chovu.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Tento přípravek obsahuje linkomycin a monohydrát laktosy, které mohou způsobit u některých lidí alergické reakce. Lidé se známou přecitlivělostí na linkomycin, jiný linkosamid nebo monohydrát laktosy by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Předcházejte zvířeni a inhalaci prášku.

Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima.

Při manipulaci a míchání přípravku by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z respirátoru (buď jednorázový respirátor vyhovující Evropské normě EN149, nebo respirátor pro více použití vyhovující Evropské normě EN140 vybavený filtrem podle normy EN143), rukavic a ochranných brýlí. Pokud se po expozici objeví respirační příznaky, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte toto upozornění praktickému lékaři.

V případě náhodného zasažení kůže, očí nebo sliznice, omyjte důkladně zasaženou oblast velkým množstvím vody. Pokud po expozici příznaky jako vyrážka nebo podráždění očí přetrvávají, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si ihned umyjte ruce a zasaženou kůži mýdlem a vodou.

Při manipulaci s přípravkem nejezte, nepijte a nekuřte.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Ve vzácných případech se může u prasat léčených vodou medikovanou linkomycinem během prvních 2 dnů po zahájení léčby objevit průjem/řídká stolice anebo mírný otok řitního otvoru. Ve vzácných případech se může u některých prasat objevit zarudnutí kůže a mírně podrážděné chování. Tyto příznaky obvykle odezní samy během 5-8 dnů bez přerušování léčby linkomycinem. Ve vzácných případech se mohou objevit alergické/hypersenzitivní reakce.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Laboratorní studie u potkanů nepodaly důkaz o teratogenním účinku, i když fetotoxicita byla hlášena. Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti, laktace nebo snášky u cílových druhů. Použít pouze po zvážení poměru terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Mezi linkomycinem a makrolidy jako je erytromycin a dalšími bakteriostatickými antibiotiky může existovat antagonismus; používat je současně se proto nedoporučuje, kvůli kompetitivní vazbě na 50S podjednotku ribozomů buněk bakterií.

Biologická dostupnost linkomycinu se může snížit v přítomnosti žaludečních antacid nebo aktivního uhlí, pektinu nebo kaolinu.

Linkomycin může znásobit neuromuskulární účinek anestetik a svalových relaxantů.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání v pitné vodě.

Doporučené dávkování:

K zajištění správného dávkování a zabránění poddávkování je třeba co nejpřesněji zjistit živou hmotnost zvířat.

Příjem medikované vody závisí na fyziologickém a klinickém stavu zvířat. K zajištění správného dávkování je proto nutné odpovídajícím způsobem upravit koncentraci linkomycinu.

Příjem vody musí být často monitorován.

Medikovaná pitná voda by měla být jediným zdrojem pitné vody po dobu léčby.

Po ukončení léčby by měl být systém na zásobování vodou náležitě vyčištěn, aby se předešlo podání subterapeutického množství léčivé látky.

Dávkování:

Prasata:

Enzootická pneumonie: 10 mg linkomycinu na 1 kg živé hmotnosti (odpovídá 25 mg přípravku na 1 kg živé hmotnosti) nepřetržitě po dobu 21 dnů.

Kur domácí:

Nekrotická enteritida: 5 mg linkomycinu na 1 kg živé hmotnosti (odpovídá 12,5 mg přípravku na 1 kg živé hmotnosti) nepřetržitě po dobu 7 dnů.

Koncentrace přípravku v medikované pitné vodě závisí na živé hmotnosti zvířat a jejich denní spotřebě vody. Koncentrace může být stanovena podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{dávka (mg přípravku na kg ž.hm. a den)}}{\text{průměrný denní příjem vody (l/zvíře)}} \times \frac{\text{průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{1} = \frac{\text{mg přípravku na litr pitné vody}}{1}$$

Pokud budete používat pouze část balení, je doporučeno používat kalibrované váhy. Denní množství by mělo být přidáno do pitné vody tak, aby byla celá medikace spotřebována během 24 hodin.

Čerstvou medikovanou pitnou vodu je třeba připravit každých 24 hodin. Nesmí být dostupný žádný jiný zdroj pitné vody.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Dávka linkomycinu větší než 10 mg na kg živé hmotnosti může způsobit u prasat průjem a řídkou stolicí.

V případě náhodného předávkování musí být léčba ukončena a zahájena znovu s doporučeným dávkováním.

Neexistuje specifické antidotum, léčba je symptomatická.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata:

Maso: 1 den

Kur domácí:

Maso: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, linkosamidy.

ATCvet kód: QJ01FF02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Linkomycin je linkosamidové antibiotikum produkované *Streptomyces lincolnensis*, které inhibuje proteosyntézu. Linkomycin se váže na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu blízko peptidyl transferázového místa a interferuje s procesem elongace peptidového řetězce tím, že způsobuje disociaci nedokončené peptidyl-tRNA z ribozomu.

Linkomycin je účinný proti některým grampozitivním bakteriím (*Clostridium perfringens*) a některým kmenům mykoplazmat (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

I když jsou linkosamidy obecně považovány za bakteriostatické látky, jejich účinnost závisí na citlivosti mikroorganismu a koncentraci antibiotika. Linkomycin může být baktericidní i bakteriostatický.

Rezistence k linkomycinu je často nesena plazmidy (*erm* geny) kódujícími metylázy, které modifikují vazebné místo na ribozomu, což často vede ke zkřížené rezistenci k jiným antimikrobiálním látkám skupiny makrolidů, linkosamidů a streptograminů. Nicméně převládajícím mechanismem u mykoplazmat je změna vazebného místa mutacemi (chromozomální rezistence). Rovněž byla popsána rezistence k linkomycinu zprostředkovaná efluxními pumpami nebo inaktivujícími enzymy. U linkomycinu a klindamycinu většinou dochází k úplné zkřížené rezistenci.

5.2 Farmakokinetické údaje

U prasat je linkomycin po perorálním podání rychle absorbován. Po jednorázovém perorálním podání linkomycin hydrochloridu prasatům v dávkách přibližně 22, 55 a 100 mg/kg ž.hm. došlo ke zvýšení hladiny linkomycinu v plazmě v závislosti na dávce (detekováno během 24-36 hodin po podání).

Nejvyšší koncentrace v plazmě byla pozorována 4 hodiny po podání. Podobné výsledky byly u prasat pozorovány také po podání jednorázové perorální dávky 4,4 a 11,0 mg/kg ž. hm. Koncentrace byla detekovatelná 12 až 16 hodin s maximem po 4 hodinách. K stanovení biologické dostupnosti byla podána prasatům jednorázová perorální dávka 10 mg/kg ž. hm. Absorpce linkomycinu po perorálním podání byla 53 % ± 19 %. Opakované podání linkomycinu prasatům v dávce 22 mg/kg ž. hm. denně po dobu 3 dnů ukázalo, že u tohoto druhu nedochází k akumulaci linkomycinu. Koncentrace antibiotika v séru nebyla detekovatelná po 24 hodinách po podání.

Linkomycin je distribuován do všech tkání, zejména do plic a kloubních dutin, protože prostupuje střední bariérou; distribuční objem je přibližně 1 l. Poločas eliminace linkomycinu je delší než 3 hodiny. Přibližně 50 % linkomycinu je metabolizováno v játrech. Linkomycin podléhá enterohepatické cirkulaci. Linkomycin je eliminován nezměněný nebo ve formě metabolitů žlučí a močí. Vysoká koncentrace aktivní formy byla pozorována ve střevech.

U kura domácího byl linkomycin hydrochlorid podáván v pitné vodě v koncentraci přibližně 34 mg/l (5,1-6,6 mg/kg ž. hm.) po dobu sedmi dnů. Metabolity představovaly více než 75 % všech reziduí v játrech. Nemetabolizovaný linkomycin byl odbouráván s mírně kratším poločasem ($t_{1/2}$ = 5,8 hodin) než všechna ostatní rezidua. Linkomycin a jeden neznámý metabolit tvořily >50 % reziduí ve svalu

v čase nula. Exkrementy obsahovaly během léčby především nemetabolizovaný linkomycin (60-85 %).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Monohydrát laktosy

6.2 Hlavní inkompatibility

Nemísit s jiným veterinárním léčivým přípravkem.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 5 let.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Bílé lahve z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) obsahující 150 g nebo 1,5 kg prášku pro použití v pitné vodě s víkem zajištěným proti neoprávněné manipulaci z nízkohustotního polyethylenu (LDPE).

Velikosti balení:

Lahev 150 g.

Lahev 1,5 kg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude vyplněno národně

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude vyplněno národně

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bude vyplněno národně

10. DATUM REVIZE TEXTU

Bude vyplněno národně

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Podávat pod dohledem nebo s vědomím odpovědného veterinárního lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Lahev obsahující 150 g nebo 1,5 kg

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lincocin 400 mg/g prášek pro podání v pitné vodě
Lincomycinum (ut lincomycini hydrochloridum monohydricum)

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každý g obsahuje 400 mg lincomycinum (ut linkomycini hydrochloridum monohydricum)

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě

4. VELIKOST BALENÍ

150 g
1,5 kg

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata a kur domácí

6. INDIKACE

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Ochranná(é) lhůta(y):

Prasata: Maso: 1 den

Kur domácí: Maso: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po 1. otevření spotřebujte ihned.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: 24 hodin.

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA**

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata.

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude vyplněno národně

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude vyplněno národně

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže: {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:
Lincocin rozpustný prášek 400 mg/g prášek pro podání v pitné vodě

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Bude vyplněno národně

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Bude vyplněno národně

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lincocin 400 mg/g prášek pro podání v pitné vodě

Lincomycinum

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Každý g obsahuje:

Lincomycinum (ut lincomycini hydrochloridum monohydricum) 400 mg

Bílý až bělavý prášek.

4. INDIKACE

Prasata

Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie způsobené *Mycoplasma hyopneumoniae*. Před použitím přípravku je třeba stanovit výskyt onemocnění v celé skupině zvířat.

Kur domácí

Léčba a metafylaxe nekrotické enteritidy způsobené *Clostridium perfringens*. Před použitím přípravku je třeba stanovit výskyt onemocnění v celé skupině zvířat.

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

Nepodávejte vodu obsahující linkomycin a zamezte přístupu k ní králíkům, křečkům, morčatům, činčilám, koním nebo přežvýkavcům, protože to může způsobit závažné gastrointestinální problémy.

Nepoužívat v případech rezistence k linkosamidům.

Nepoužívat v případech dysfunkce jater.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Ve vzácných případech se může u prasat léčených vodou medikovanou linkomycinem během prvních 2 dnů po zahájení léčby objevit průjem/řídka stolice anebo mírný otok řitního otvoru. Ve vzácných případech se může u některých prasat objevit zarudnutí kůže a mírně podrážděné chování. Tyto příznaky obvykle odezní samy během 5-8 dnů bez přerušení léčby linkomycinem. Ve vzácných případech se mohou objevit alergické/hypersenzitivní reakce.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(ny) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata a kur domácí.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání v pitné vodě.

Doporučené dávkování:

K zajištění správného dávkování a zabránění poddávkování je třeba co nejpřesněji zjistit živou hmotnost zvířat.

Příjem medikované vody závisí na fyziologickém a klinickém stavu zvířat. K zajištění správného dávkování je proto nutné odpovídajícím způsobem upravit koncentraci linkomycinu.

Příjem vody musí být často monitorován.

Medikovaná pitná voda by měla být jediným zdrojem pitné vody po dobu léčby.

Po ukončení léčby by měl být systém na zásobování vodou náležitě vyčištěn, aby se předešlo podání subterapeutického množství léčivé látky.

Dávkování:

Prasata:

Enzootická pneumonie: 10 mg linkomycinu na 1 kg živé hmotnosti (odpovídá 25 mg přípravku na 1 kg živé hmotnosti) nepřetržitě po dobu 21 dnů.

Kur domácí:

Nekrotická enteritida: 5 mg linkomycinu na 1 kg živé hmotnosti (odpovídá 12,5 mg přípravku na 1 kg živé hmotnosti) nepřetržitě po dobu 7 dnů.

Koncentrace přípravku v medikované pitné vodě závisí na živé hmotnosti zvířat a jejich denní spotřebě vody. Koncentrace může být stanovena podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{dávka (mg přípravku na kg ž. hm. a den)}}{\text{průměrný denní příjem vody (l/zvíře)}} \times \frac{\text{průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{1} = \frac{\text{mg přípravku na litr pitné vody}}{1}$$

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Pokud budete používat pouze část balení, je doporučeno používat kalibrované váhy. Denní množství by mělo být přidáno do pitné vody tak, aby byla celá medikace spotřebována během 24 hodin.

Čerstvou medikovanou pitnou vodu je třeba připravit každých 24 hodin. Nesmí být dostupný žádný jiný zdroj pitné vody.

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Prasata:

Maso: 1 den

Kur domácí:

Maso: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvi po EXP. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: 24 hodin.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Příjem medikované vody může být ovlivněn stupněm závažnosti onemocnění. Pokud není příjem vody dostatečný, měla by být prasata léčena parenterálně.

Citlivost *Mycoplasma hyopneumoniae* k antimikrobiálním látkám je obtížné testovat *in vitro* kvůli technickým obtížím. Navíc nejsou dostupné klinické hraniční koncentrace (breakpointy) pro *M. hyopneumoniae* ani *C. perfringens*. Pokud je to možné, tak by měla být terapie založena na lokálních (na úrovni regionu, farmy) epidemiologických informacích o odezvě enzootické pneumonie/nekrotické enteritidy na léčbu linkomycinem.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Použití tohoto veterinárního léčivého přípravku by mělo být založeno na identifikaci cílového patogenu a testování citlivosti bakterií izolovaných z daného zvířete. Nicméně je třeba vzít v úvahu text výše ve „Zvláštních upozorněních pro každý cílový druh“.

Při použití tohoto veterinárního léčivého přípravku je třeba vzít v úvahu oficiální národní a regionální antibiotickou politiku.

Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v Souhrnu údajů o přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k linkomycinu a snížit účinnost léčby jinými linkosamidy, makrolidy a streptograminem B z důvodu potenciální zkřížené rezistence.

Zamezte opakovanému nebo prodlouženému použití přípravku zlepšeným řízením chovu nebo zlepšením hygieny chovu.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Tento přípravek obsahuje linkomycin a monohydrát laktosy, které mohou způsobit u některých lidí alergické reakce. Lidé se známou přecitlivělostí na linkomycin, jiný linkosamid nebo monohydrát laktosy by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Předcházejte zvířeni a inhalaci prášku.

Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima.

Při manipulaci a míchání přípravku by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z respirátoru (buď jednorázový respirátor vyhovující Evropské normě EN149, nebo respirátor pro více použití vyhovující Evropské normě EN140 vybavený filtrem podle normy EN143), rukavic a ochranných brýlí. Pokud se po expozici objeví respirační příznaky, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte toto upozornění praktickému lékaři.

V případě náhodného zasažení kůže, očí nebo sliznice, omyjte důkladně zasaženou oblast velkým množstvím vody. Pokud po expozici příznaky jako vyrážka nebo podráždění očí přetrvávají, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si ihned umyjte ruce a zasaženou kůži mýdlem a vodou.

Při manipulaci s přípravkem nejezte, nepijte a nekuřte.

Březost a laktace:

Laboratorní studie u potkanů nepodaly důkaz o teratogenním účinku, i když fetotoxicita byla hlášena. Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti, laktace nebo snášky u cílových druhů. Použít pouze po zvážení poměru terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Mezi linkomycinem a makrolidy jako je erytromycin a dalšími bakteriostatickými antibiotiky může existovat antagonismus; používat je současně se proto nedoporučuje, kvůli kompetitivní vazbě na 50S podjednotku ribozomů buněk bakterií.

Biologická dostupnost linkomycinu se může snížit v přítomnosti žaludečních antacid nebo aktivního uhlí, pektinu nebo kaolinu.

Linkomycin může znásobit neuromuskulární účinek anestetik a svalových relaxantů.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Dávka linkomycinu větší než 10 mg na kg živé hmotnosti může způsobit u prasat průjem a řídkou stolici.

V případě náhodného předávkování musí být léčba ukončena a zahájena znovu s doporučeným dávkováním.

Neexistuje specifické antidotum, léčba je symptomatická.

Inkompatibility:

Nemísit s jiným veterinárním léčivým přípravkem.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Bude vyplněno národně

15. DALŠÍ INFORMACE

Farmakodynamické vlastnosti

Linkomycin je linkosamidové antibiotikum produkované *Streptomyces lincolnensis*, které inhibuje proteosyntézu. Linkomycin se váže na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu blízko peptidyl transferázového místa a interferuje s procesem elongace peptidového řetězce tím, že způsobuje disociaci nedokončené peptidyl-tRNA z ribozomu.

Linkomycin je účinný proti některým grampozitivním bakteriím (*Clostridium perfringens*) a některým kmenům mykoplazmat (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

I když jsou linkosamidy obecně považovány za bakteriostatické látky, jejich účinnost závisí na citlivosti mikroorganismu a koncentraci antibiotika. Linkomycin může být baktericidní i bakteriostatický.

Rezistence k linkomycinu je často nesena plazmidy (*erm* geny) kódujícími metylázou, které modifikují vazebné místo na ribozomu, což často vede ke zkřížené rezistenci k jiným antimikrobiálním látkám skupiny makrolidů, linkosamidů a streptograminů. Nicméně převládajícím mechanismem u mykoplazmat je změna vazebného místa mutacemi (chromozomální rezistence). Rovněž byla popsána rezistence k linkomycinu zprostředkovaná efluxními pumpami nebo inaktivujícími enzymy. U linkomycinu a klindamycinu většinou dochází k úplné zkřížené rezistenci.

Farmakokinetické údaje

U prasat je linkomycin po perorálním podání rychle absorbován. Po jednorázovém perorálním podání linkomycin hydrochloridu prasatům v dávce přibližně 22, 55 a 100 mg/kg ž. hm. došlo ke zvýšení hladiny linkomycinu v plazmě v závislosti na dávce (detekováno během 24-36 hodin po podání). Nejvyšší koncentrace v plazmě byla pozorována 4 hodiny po podání. Podobné výsledky byly u prasat pozorovány také po podání jednorázové perorální dávky 4,4 a 11,0 mg/kg ž. hm. Koncentrace byla detekovatelná 12 až 16 hodin s maximem po 4 hodinách. K stanovení biologické dostupnosti byla podána prasatům jednorázová perorální dávka 10 mg/kg ž. hm. Absorpce linkomycinu po perorálním podání byla 53 % ± 19 %. Opakované podání linkomycinu prasatům v dávce 22 mg/kg ž. hm. denně po dobu 3 dnů ukázalo, že u tohoto druhu nedochází k akumulaci linkomycinu. Koncentrace antibiotika v séru nebyla detekovatelná po 24 hodinách po podání.

Linkomycin je distribuován do všech tkání, zejména do plic a kloubních dutin, protože prostupuje střevní bariérou; distribuční objem je přibližně 1 l. Poločas eliminace linkomycinu je delší než 3 hodiny. Přibližně 50 % linkomycinu je metabolizováno v játrech. Linkomycin podléhá enterohepatické cirkulaci. Linkomycin je eliminován nezměněný nebo ve formě metabolitů žlučí a močí. Vysoká koncentrace aktivní formy byla pozorována ve střevech.

U kura domácího byl linkomycin hydrochlorid podáván v pitné vodě v koncentraci přibližně 34 mg/l (5,1-6,6 mg/kg ž. hm.) po dobu sedmi dnů. Metabolity představovaly více než 75 % všech reziduí v játrech. Nemetabolizovaný linkomycin byl odbouráván s mírně kratším poločasem ($t_{1/2}$ = 5,8 hodin) než všechna ostatní rezidua. Linkomycin a jeden neznámý metabolit tvořily >50 % reziduí ve svalu v čase nula. Exkrementy obsahovaly během léčby především nemetabolizovaný linkomycin (60-85 %).

Velikosti balení:

Bílé lahve z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) obsahující 150 g nebo 1,5 kg prášku pro použití v pitné vodě s víkem zajištěným proti neoprávněné manipulaci z nízkohustotního polyethylenu (LDPE).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pokud chcete získat informace o tomto veterinárním léčivém přípravku, kontaktujte prosím příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.