

LISA I

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain- la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud (broilerid)	Suukaudne manustamine (joogiveega)
Taani	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Linkomütsiinvesinikkloriid	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead	Suukaudne
Prantsusmaa	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomütsiinvesinikkloriid	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Suukaudne
Saksamaa	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomütsiinvesinikkloriid	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Pulber joogivees manustamiseks	Sead	Suukaudne
Ungari	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomütsiinvesinikkloriid	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Joogivees manustamine

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Linkomütsiinvesinikkloriid	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead	Suukaudne manustamine joogiveega
Poola	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	Linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Joogivees manustamine
Ühendkuningriik	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Linkomütsiin	400 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead	Joogivees manustamine

LISA II

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Lincocini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Lincocin on suukaudse lahuse pulber, mis sisaldab 400 mg linkomütsiini 1 g pulbris. Toimeaine linkomütsiin on linkosamiidide hulka kuuluv antibiootikum, mida toodab *Streptomyces lincolnensis*. Linkomütsiin on bakteriostaatiline ja toimib peamiselt grampositiivsete bakterite (nii aeroobsete kui ka anaeroobsete), gramnegatiivsete anaeroobsete bakterite ja mükoplasmade vastu.

5. juulil 2016 saatis Euroopa Komisjon Lincocini ja sarnaste nimetuste kohta Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kohase esildise. Euroopa Komisjon algatas esildise (ELi/EMÜ) liikmesriikides vastuvõetud erinevate riiklike otsuste tõttu, mille tulemuseks on lahknevused Lincocini ja sarnaste nimetuste (edaspidi „Lincocini“) ravimiteabes.

Peamised lahknevused ravimiteabes on seotud järgmiste punktidega:

- loomaliigid
- näidustused
- annustamine
- keeluaeg.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Sead

Kõik käesoleva esildismenetlusega hõlmatud ravimpreparaadid on heaks kiidetud kasutamiseks sihtliigil „sead“. Seoses *Brachyspira hyodysenteriae* ja/või teiste linkomütsiinile tundlike bakterite põhjustatud sigade düsenteeria ravi ja metafülaksia näidustusega esitas müügiloa hoidja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmed mitmest uuringust (sh hiljutised 2016. aastal tehtud ettevõttesisesed uuringud), kliinilistest uuringutest ja teaduskirjanduses avaldatud uuringutest. Kuigi *B. hyodysenteriae* vastaste antibiootikumide MICi määramise metodoloogia ei ole standardiseeritud, oli seoses *in vitro* tundlikkuse andmetega selge, et enamik isolaate ei kuulu metsiktüve populatsiooni. Esitatud kliinilised andmed tõendasid, et Lincocin oli efektiivne *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravis. Samas ei määratud enamikus esitatud kliinilistes uuringutes, mis tehti ajavahemikus 1977–1993, isolaatide MIC-väärtuseid. Seega on peamine Lincocini kliinilise efektiivsusega seotud probleem *B. hyodysenteriae* kõrge *in vitro* resistentsuse tase. Peale selle otsustas veterinaarravimite komitee hiljutises direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohases esildismenetluses kõigi linkomütsiini ja spektinomütsiini kombinatsiooni sisaldavate sigadele või kanadele suukaudselt manustatavate veterinaarravimite kohta (EMA/V/A/110),¹ et *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria näidustusel kasutamine ei olnud piisavalt tõendatud ja see näidustus tuleb ravimiteabest eemaldada. Et eespool nimetatud esildismenetluse (EMA/V/A/110) järeldusi võib laiendada praegusele menetlusele, otsustas veterinaarravimite komitee, et see näidustus tuleb eemaldada ka Lincocini ravimiteabest.

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](#)

Mycoplasma hyopneumoniae põhjustatud ensootilise kopsupõletiku ravi ja metafülaksia näidustuse tõendamiseks esitas müügiloo hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed, sealhulgas hiljutisest ettevõttesisest uuringust, ja kliinilised andmed, sealhulgas väliuuringutest.

Tuleb märkida, et puuduvad standardiseeritud protseduurid mükoplasmade vastaste antimikroobsete ainete MIC-väärtuste määramiseks ning puuduvad kliinilised piirmäärad, mistõttu on erinevate uuringute tulemuste võrdlemine keerukas. Tuginedes esitatud MIC-andmetele, sealhulgas müügiloo hoidja 2016. aastal tehtud uuringule, tuleb järeldada, et *M. hyopneumoniae* tundlikkus linkomütsiini suhtes ei ole viimase 20–25 aasta jooksul oluliselt muutunud.

Mis puudutab kliinilisi andmeid, siis olid mitu müügiloo hoidja esitatud uuringut tehtud linkomütsiini sisaldava söödaga. Lahustuva pulbri ja sööda eelsegu preparaadi bioekvivalentsust uuriti kahes uuringus, kuid seda ei suudetud ametlikult tõendada. Et lahustuva pulbri farmakokineetilised parameetrid olid manustamisjärgselt suuremad ja üldiselt on teada, et toimeaine biosaadavus lahustuvast pulbrist on tõenäoliselt suurem kui söödast, oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et sööda eelsegu preparaatidega seotud kliinilisi tulemusi võib laiendada lahustuvale pulbrile. Mõni uuring, milles linkomütsiini manustati koos söödaga, tõendas linkomütsiini terapeutilist ja/või metafülaktilist toimet ensootilise kopsupõletiku vastu. Nendes uuringutes kasutatud annused olid kooskõlas kavandatava annusega 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Müügiloo hoidja esitas ka lisaandmed ühest uuringust, milles uuriti linkomütsiini lahustuva pulbri efektiivsust sigadele joogiveega manustamisel ensootilise kopsupõletiku teadaoleva probleemiga farmis. Arvestades menetluse ulatust, oli veterinaarravimite komitee kokkuvõttes arvamusel, et näidustus „*Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise kopsupõletiku ravi ja metafülaksia“ on piisavalt tõendatud.

Peale selle oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 „Erihoiatused iga loomaliigi kohta“ tuleb lisada järgmine hoiatus:

„*Mycoplasma hyopneumoniae* tundlikkust antimikroobsete ainete suhtes on tehniliste piirangute tõttu *in vitro* keerukas analüüsida. Peale selle puuduvad kliinilised piirmäärad nii *M. hyopneumoniae* kui ka *C. perfringens*’i kohta. Võimaluse korral peab ravi põhinema kohalikul (piirkonna, farmi) epidemioloogilisel teabel ensootilise kopsupõletiku / nekrootilise enteriidi linkomütsiinravile reageerimise kohta“.

Näidustuse annustamisskeemi ei muudetud ja see on endiselt 10 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta ööpäevas 21 järjestikusel päeval. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.9 „Annustamine ja manustamisviis“ muudeti peamiselt parema selguse huvides.

Keeluaajaga seoses esitas müügiloo hoidja rahuldava ravimijääkide kadumise uuringu sigadel. Uuringusse kaasatud loomade arv (18 kastreeritud isaslooma ja 18 emaslooma) ja nende kehakaalud (36,5...71 kg) olid piisavad. Kasutatav annus (ligikaudu 10 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta ööpäevas manustatuna koos joogiveega) vastas ravimipreparaadi jaoks soovitatavale maksimaalsele linkomütsiini annusele. Loomade hukkamisajad (0 tundi pärast 3päevast ravimi manustamist ja 0, 6, 12 ja 24 tundi pärast 21päevast ravimi manustamist) olid kavandatava 0päevase keeluaaja tõendamiseks hästi jaotatud. GC/MS-analüüsimeetodi kirjeldus ja valideerimine oli vastuvõetav.

Uuringutulemuste ja veterinaarravimite komitee arvutuste põhjal otsustati, et sealiha ja sea rupskite 0päevane keeluaeg ei pruugi olla tarbijale ohutu, sest esimene ajahetk, mil kõikides proovides tuvastati vastavatest maksimaalsetest ravimijääkide piirväärtustest väiksemad sisaldused, oli 12 tundi. Seega soovitati sealiha ja sea rupskite jaoks kehtestada 1päevane keeluaeg, sest see tagab piisava ohutusvaru.

Kanad

Sihtliik kanad on heaks kiidetud Belgias, Prantsusmaal, Ungaris ja Poolas.

Kavandatava ühtlustatud näidustuse „*Clostridium perfringens*’i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravi ja metafülaksia“ tõenduseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed, sealhulgas 2016. aastal tehtud hiljutisest ettevõttesisest uuringust, kliinilistest uuringutest, ja teaduskirjanduse andmed.

In vitro andmed avaldatud kirjandusallikatest ja müügiloa hoidja uuringust näitasid, et linkomütsiini MIC-jaotuvus on lai ega ole unimodaalne. Näiteks olid 2016. aastal müügiloa hoidja poolt tehtud 92 Euroopa isolaadi uuringus *C. perfringens*’i vastu manustatud linkomütsiini MIC-tulemused vahemikus 0,5 µg/ml kuni > 256 µg/ml ja MIC-jaotuvus oli trimodaalne (tippväärtused kontsentratsioonil 1 µg/ml, 8 µg/ml ja > 256 µg/ml), kusjuures enamik isolaate ei kuulunud metsiktüve populatsiooni. See sarnaneb enamikus varasemates uuringutes täheldatud tulemustega. Järeldati, et *C. perfringens*’i tundlikkus linkomütsiini suhtes ei ole viimase 25 aasta jooksul oluliselt muutunud. Siiski puudusid kindlad tõendid, et linkomütsiini suhtes kõrge MIC-väärtusega *C. perfringens*’i tüved võiksid olla kliiniliselt resistentsed. Tõepoolest leiti tõendid – kuigi need pärinesid subkliinilise infektsiooni mudelist –, et metsiktüve populatsioonist kõrgemad MIC-väärtused ei korreleeru tingimata linkomütsiini kliinilise efektiivsuse puudumisega (Lanckriet *et al.*, 2010)². Võimalik, et linkomütsiini paikne kontsentratsioon sooles ületab mittemetsiktüve isolaatide MIC-väärtused.

Annuse tiitrimise uuringus uuriti joogiveega manustatava linkomütsiini erinevate kontsentratsioonide terapeutilist toimet broilerite nekrootilisele enteriidile simuleeritud looduslikes tingimustes. Arvutuslikult oli kontsentratsioon 16,9 mg/l minimaalne annus, millega saavutati maksimaalne toime. See vastab arvutuslikule annusele 3,9 mg kehakaalu kg kohta. Annust 3,9 mg kehakaalu kg kohta uuriti veel kahes sarnase ühesehitusega uuringus simuleeritud looduslikes tingimustes. Mõlemad uuringud hõlmasid 1116 lindu, kes olid jagatud ravi ja negatiivse kontrolli rühmadesse. Mõlemas uuringus täheldati suremuse olulisi erinevusi linkomütsiiniga ravitud lindudel (vastavalt 0% ja 0,7%) võrreldes negatiivse kontrollrühma lindudega (vastavalt 14% ja 7,5%). Kuigi uuringud tehti Ameerika Ühendriikides 1980ndatel ja nendes uuringutes nekrootilist enteriiti põhjustanud isolaatide MIC-väärtused ei ole teada, on müügiloa hoidja määranud Ameerika Ühendriikides 1990ndatel kanadelt saadud *C. perfringens*’i isolaatide MIC-väärtused. Hilisemate ELi isolaatidega (2011–2016) võrdlemisel leiti, et MIC-jaotuvus on sarnane: see oli trimodaalne koos tippväärtustega, mis erinesid maksimaalselt ühe topeltlahjenduse poolest. Seega ollakse arvamusel, et need andmed toetavad Ameerika Ühendriikides 1980ndatel tehtud eespool nimetatud uuringutest saadud tulemuste laiendamist ELi praegusele olukorrale.

Võttes arvesse seda, et *C. perfringens*’i tundlikkus linkomütsiini suhtes ei ole viimase 25 aasta jooksul oluliselt muutunud ja et MICi ja kliinilise efektiivsuse vahel puudub kindel korrelatsioon, oli veterinaarravimite komitee menetluse kontekstis arvamisel, et näidustus on piisavalt tõendatud ja seega võib jätkata ravimi kasutamist sihtliigil „kanad“.

Kanadel on praegu heaks kiidetud ja ühtlustatud kavandatud annus 3...6 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta ööpäevas 7 järjestikusel päeval. See näib olevat kooskõlas esitatud uuringutes hinnatud annustamisega. Samas peeti ebamääraseks kahekordset annusevahemikku, andmata selgeid suuniseid lõppkasutajale, millal manustada ravimpreparaati annusevahemiku kõrgemas ja millal väiksemas kontsentratsioonis. Ühte (optimaalset) annust peeti eelistatavaks. Tuginedes olemasolevatele andmetele ja võttes arvesse loomade veetarbimise varieeruvust ja seega ka allaneelatavat annust, pakuti välja annus 5 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta 7 päeva jooksul. See ületab annuse hindamise uuringus määratud minimaalse efektiivse annuse (3,9 mg/kg) ja jääb annuse kinnitamise ja sihtloomade ohutusuuringutes uuritud vahemikku. Veterinaarravimite komitee tunnistas raskusi üheainsa annuse määramisel ja nõustus, et kavandatav annus 5 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta 7 päeva jooksul on vastuvõetav, kuigi mõnevõrra meelevaldselt

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

valitud. Näib, et minimaalne efektiivne annus on ligikaudu 4 mg kehakaalu kg kohta ja selle annuse valimisel saavutatakse maksimaalne terapeutiline indeks. Arvestades joogiveega manustamisest tulenevat toimeaine tarbimise varieeruvust ja linkomütsiini head ohutusprofiili, peeti õigustatuks minimaalsest efektiivsest annusest suurema annuse valimist.

Lisaks muudeti märkimisväärselt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.9 „Annustamine ja manustamisviis” sõnastust peamiselt parema selguse huvides.

Mis puudutab Lincocini keeluaaja määramist kanadele, siis ei ole kaasaegse (HPLC) analüüsimeetodiga tehtud ravimijääkide kadumise uuringuid. Olemas on varasemad, mikrobioloogiliste meetoditega tehtud uuringud, mis näitavad, et asjakohane võib olla 0päevane keeluaeg. Siiski ei peeta neid uuringuid kehtivatele standarditele vastavaks.

Linkomütsiini ja spektinomütsiini kombinatsiooni sisaldava lahustuva pulbri kohta esitati kaasaegne jääkide kadumise uuring, kus linkomütsiini manustatud annus oli ligikaudu 3–5 korda kõrgem kui Lincocini soovitatav annus. Koe ravimijääke mõõdeti 4 linnult võetud koondproovides 0, 2 ja 7 päeva pärast ravi lõppu. 2. päeval pärast ravi lõppu võetud proovides oli ravimijääkide sisaldus maksas, neerus ja lihastes alla maksimaalset ravimijääkide piirväärtust. Ühes lihase koondproovis kolmest oli ravimijääkide sisaldus veidi üle maksimaalse ravimijääkide piirväärtuse (57 µg/kg vs 50 µg/kg). Tuginedes täheldatud ravimijääkide kadumise trendile, on tõendatud, et kombinatsioonravimi kasutamisel on asjakohane 5päevane keeluaeg.

Veterinaarravimite komitee märkis, et eelistatav oleks olnud ravimijääkide kadumise uuring, mis oleks tehtud Lincociniga (või sellega bioekvivalentse ravimpreparaadiga). Arvestades asjaolu, et esitatud uuringus manustatud linkomütsiini annus oli mitu korda kõrgem kui Lincocini kasutamisel soovitatav ja ravikestus oli sarnane, oldi arvamusel, et olemasolevast uuringust saadi suhteliselt konservatiivne tulemus, kuigi linkomütsiini ja spektinomütsiini vaheliste farmakokineetiliste koostoitmete võimalust ei käsitletud. Sel põhjusel on eespool osutatud uuring vastuvõetav kanaliha ja kanarupskite keeluaaja määramisel Lincocini jaoks.

Seega oldi arvamusel, et kavandatavat 5päevast keeluaega võib pidada soovitatava annustamisskeemi – 5 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta ööpäevas 7 päeva jooksul – jaoks ohutuks. Pealegi toetavad ka kanadel Lincociniga tehtud varasemad uuringud, kus ravimijääkide mõõtmiseks kasutati mikrobioloogilist meetodit, et 5päevane keeluaeg on tarbijatele ohutu.

Seoses munakanadega puuduvad andmed keeluaaja määramise kohta munadele, mistõttu ei tohi heaks kiita ravimpreparaadi kasutamist inimtarbimiseks munevatel munakanadel.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Kasulikkuse ja riski hindamine viiakse läbi direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kontekstis, mille eesmärk käesolevas menetluses on ühtlustada ravimpreparaadi Lincocin ja sarnaste nimetuste müügiloo tingimused ELis. Esildise tulemusel ühtlustatakse ravimiteave täielikult. Käesolevas hindamises keskendutakse kasulikkuse ja riski suhet muuta võivatele küsimustele.

Lincocin on suukaudse lahuse pulber, mis sisaldab 400 mg linkomütsiini 1 g pulbris. Toimeaine linkomütsiin on linkosamiidide hulka kuuluv antibiootikum, mida toodab *Streptomyces lincolnensis*. Linkomütsiin on bakteriostaatiline ja toimib peamiselt grampositiivsete bakterite (nii aeroobsete kui ka anaeroobsete), gramnegatiivsete anaeroobsete bakterite ja mükoplasmade vastu.

Kasulikkuse hindamine

Esitatud andmete põhjal on tõendatud Lincocini ja sarnaste nimetuste kasutamine allpool esitatud näidustustel.

Sead:

Mycoplasma hyopneumoniae põhjustatud ensootilise kopsupõletiku ravi ja metafülaksia.

Kanad:

Clostridium perfringens'i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravi ja metafülaksia.

Sead

Mycoplasma hyopneumoniae põhjustatud ensootilise kopsupõletiku ravi ja metafülaksia näidustuse tõendamiseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed, sealhulgas hiljutisest ettevõttesisest uuringust, ja kliinilised andmed, sealhulgas väliuuringutest.

Ehkki puuduvad standardiseeritud protseduurid mükoplasmade vastaste antimikroobsete ainete MIC-väärtuste määramiseks ja kliinilised piirmäärad, võib esitatud MIC-väärtuste põhjal järeldada, et *M. hyopneumoniae* tundlikkus linkomütsiini suhtes ei ole viimase 20–25 aasta jooksul muutunud.

Esitatud kliinilised andmed tõendasid, et Lincocin oli efektiivne *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise kopsupõletiku ravis ja metafülaksias, kui seda manustati annuses 10 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta 21 järjestikusel päeval.

Lincocini kasutamise kasulikkuse ja riski suhet *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravimisel peeti negatiivseks omandatud resistentsuse tekke ja *in vivo* efektiivsuse suure ebakindluse tõttu. *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi näidustust ei saa enam säilitada ja see kustutati.

Kanad

Kavandatava ühtlustatud näidustuse „*Clostridium perfringens*’i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravi ja metafülaksia“ tõenduseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse andmed, sealhulgas 2016. aastal tehtud hiljutisest ettevõttesisest uuringust, kliinilistest uuringutest, ja teaduskirjanduse andmed.

In vitro andmed publitseeritud kirjandusallikatest ja müügiloa hoidja tehtud uuringust näitasid, et linkomütsiini MIC-väärtused olid suures vahemikus ning mitte unimodaalsed. Järeldati, et *C. perfringens*’i tundlikkus linkomütsiini suhtes ei ole viimase 25 aasta jooksul oluliselt muutunud. Siiski puudusid kindlad tõendid, et linkomütsiini suhtes kõrge MIC-väärtusega *C. perfringens*’i tüved võiksid olla kliiniliselt resistentsed.

Esitatud kliinilised andmed tõendasid, et Lincocin oli efektiivne *C. perfringens*’i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravis ja metafülaksias, kui seda manustati annuses 5 mg linkomütsiini kehakaalu kg kohta 7 järjestikusel päeval.

Riskihindamine

Et veterinaarravimite komitee soovitatud annustamisskeeme ei ole suurendatud ja näidustusi ei ole laiendatud võrreldes enamikus ravimi omaduste kokkuvõtetes heakskiidetud näidustustega, ei tekitanud sihtliikide ohutuse ja kasutaja ohutuse hindamine uusi küsimusi. Ravimiteabes kavandatud ühtlustatud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid peeti ravimpreparaadi kasutajate ohutuse tagamiseks piisavaks.

Arvestades esitatud ravimijääkide kadumise uuringute ja veterinaarravimite komitee tehtud arvutuste tulemusi, soovitati kehtestada 1päevane keeluaeg.

Esitatud dokumentatsioonile tuginedes peeti tarbijate jaoks ohutuks kanaliha ja kanarupskite kavandatud 5päevast keeluaega. Et aga puuduvad andmed keeluaja määramise kohta munakanadele, ei tohi heaks kiita ravimpreparaadi kasutamist inimtarbimiseks mune munevatel munakanadel.

Käesoleva esildise raames ei käsitletud võimalikku keskkonnariski. Kuivõrd annustamist ja näidustusi ei ole laiendatud, ei suurene keskkonna kokkupuude toimeainega.

Lincocini ja sarnaste nimetuste kasutamisega seotud riskid on samad nagu toiduloomadel kasutatavate antimikroobsete ainete riskid üldiselt, see tähendab sihtbakterite antimikroobse resistentsuse teke, resistentsete bakterite / resistentsusfaktorite levik jne.

Kuigi neid riske ei ole üheselt hinnatud, on klindamütsiini ning teiste makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide rühma ainetega seotud ristresistentsuse kaudu inimtervisele avaldub mõju reaalne. Inimeste ja loomade bakteritel on samad resistentsust määravad tegurid. Resistentsus võib olla otsene probleem, kui see mõjutab zoonootilisi patogeene, nagu *Campylobacter* ja *Enterococcus*, või kui toimub resistentsuse horisontaalne ülekanne inimpatogeenidele mobiilsete geneetiliste elementide kaudu. Makroliidid, linkosamiidid ja streptogramiini rühma antimikroobsed ained on WHO (2017)³ klassifitseerinud kriitilise tähtsusega antibiootikumideks teatud zoonootiliste infektsioonide raviks inimestel (nt *Campylobacter*'i põhjustatud infektsioonid).

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Resistentsuse väljakujunemise võimalikku riski, mis võib mõjutada ravimpreparaadi efektiivsust ning üldiselt loomade ja inimeste tervist, piiratakse järgmiste abinõudega:

- Näidustused piiratakse nendega, mida efektiivsuse andmed piisavalt toetavad.
- Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4. „Erihoiatused iga loomaliigi kohta”, 4.5. (i) „Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel” ja 5.1. „Farmakodünaamilised omadused” lisatakse resistentsuse esinemise teave ja hoiatused mõistliku kasutamise kohta resistentsust arvestades.
- Lincocini ühtlustatud ravimiomaduste kokkuvõtte sisaldab ravimpreparaadi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalikku teavet.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine ning järeldused

Lincocin on tõendatult efektiivne *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise kopsupõletiku ravis ja metafülaksias sigadel.

Lincocin on tõendatult efektiivne *C. perfringens*'i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravis ja metafülaksias kanadel.

Riskid kasutajatele hinnati väikeseks ning ravimiteave sisaldab piisavat teavet kasutaja ohutuse tagamiseks.

Tarbijaohutuse tagamiseks sätestatud keelujad on rahuldavad.

Olles arvestanud esildise aluseid ja müügiloa hoidja esitatud andmeid, otsustas veterinaarravimite komitee, et ravimpreparaadi kasulikkuse ja riski suhe on positiivne sigadel ja kanadel eeldusel, et ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

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

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et:

- esildise ulatus oli ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja pakutud ravimiomaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning arutas kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Lincocini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III LISA

Pakendi märgistus ja pakendi infoleht

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Lincocin 400 mg/g, pulber joogivees manustamiseks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeained:

Linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina) 400 mg/g

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber joogivees manustamiseks.
Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Sead ja kanad

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Sead

Mycoplasma hyopneumoniae põhjustatud enzootilise pneumoonia ravi ja metafülaktika.
Haiguse esinemine rühmas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

Kanad

Clostridium perfringens'i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravi ja metafülaktika.
Haiguse esinemine rühmas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.
Mitte manustada ja mitte lubada juurdepääsu linkomütsiini sisaldavale veele küülikutele, hamstritele, villakhiirtele, hobustele või mäletsejalistele, sest see võib põhjustada raskeid gastrointestinaalseid häireid.

Mitte kasutada teadaoleva linkosamiidide vastase resistentsuse korral.

Mitte kasutada maksa talitlushäire korral.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Haiguse raskus võib mõjutada ravimisisaldusega vee tarbimist. Ebapiisava veetarbimise korral tuleb sigu ravida parenteraalselt.

Tehniliste piirangute tõttu on *Mycoplasma hyopneumoniae* tundlikkust keeruline *in vitro* kontrollida. Lisaks puuduvad nii *M. hyopneumoniae*'l kui ka *C. perfringens*'il kliinilised murdepunktid. Kui võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasemel) epidemioloogilisel teabel selle kohta, kuidas enzootiline pneumoonia / nekrootiline enteriit vastab linkomütsiiniga ravimisele.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Veterinaarravimi kasutamine peab eelistatavalt põhinema sihtpatogeeni identifitseerimisel ja loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse määramisel. Lugege ka teksti lõigus 4.4. Veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete preparaatide kasutamise põhimõtteid.

Ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhiste eiramine veterinaarravimi kasutamisel võib suurendada linkomütsiini suhtes resistentsete bakterite levimist ja vähendada teiste linkosamiidide, makroliidide ning streptogramiin B-ga ravimise tõhusust võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Korduvat või pikendatud kasutamist peaks vältima farmihalduse ja hügieenitingimiste parandamisega.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ravim sisaldab linkomütsiini ja laktoosmonohüdraati, millest kumbki võib mõnel inimesel esile kutsuda allergilisi reaktsioone. Inimesed, kes on linkomütsiini või ükskõik millise teise linkosamiidi või laktoosmonohüdraadi suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Peab olema ettevaatlik, ei tohi tolmu üles keerutada ega sisse hingata.

Vältida kokkupuudet naha ja silmadega.

Ravimi käsitlemise ja segamise ajal peab kandma isikukaitsevahendeid, mis koosnevad heakskiidetud tolumaskist (kas poolmask-respiraator, mis vastab Euroopa standardile EN149, või korduvkasutusega respiraator, mis vastab Euroopa standardile EN140, koos filtriga EN143), kinnastest ja kaitseprillidest. Kui pärast ravimiga kokkupuutumist tekivad respiratoorsed nähud, pöörduge arsti poole ja näidake arstile seda hoiatust.

Juhuslikul nahale, silma või limaskestadele sattumisel loputage tabandunud ala põhjalikult rohke veega. Kui pärast ravimiga kokkupuutumist tekivad sümptomid, nagu nahalööve või püsiv silmärritus, pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti. Kohe pärast veterinaarravimi kasutamist peske käed ja ravimiga kokkupuutunud nahk põhjalikult seebi ning veega.

Ravimi käsitlemise ajal ei tohi süüa, juua ega suitsetada.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Harvadel juhtudel võib linkomütsiinisaldusega vett saanud sigadel esimesel 2 päeval pärast ravi alustamist tekkida kõhulahtisus / pehme väljaheide ja/või kerge päraakuturse. Harvadel juhtudel võib mõnel seal ilmned nahapunetus ja kerge ärrituv käitumine. Need seisundid taanduvad tavaliselt iseenesest 5–8 päeva jooksul, ilma et linkomütsiiniga ravimise peaks katkestama. Harvadel juhtudel esineb allergia-/ülitundlikkusreaktsioone.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt.

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 1000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st ravitud loomast)
- Väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, sealhulgas üksikjuhud)

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottidel ei ole näidanud tõendeid teratogeensest toimest, kuigi teatatud on fetotoksilisusest. Veterinaarravimi ohutus sihtloomaliikidel tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Linkomütsiini ja makroliidide, näiteks erütromütsiini ja teiste bakteritsiidsete antibiootikumide vahel võib esineda antagonism; seetõttu ei ole soovitatav nende samaaegne kasutamine seoses konkureeriva seondumisega bakteriraku ribosoomi alaühikuga 50S.

Linkomütsiini biosaadavus võib väheneda maohappesust vähendavate preparaatide või aktiivsöe, pektiini või kaoliini juuresolekul.

Linkomütsiin võib võimendada anesteetikumide ja lihaslõõgastite neuromuskulaarset toimet.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Joogivees manustamiseks.

Annustamisjuhend ja soovitatavad annused

Õige annustamise tagamiseks tuleb kehamass kindlaks määrata nii täpselt kui võimalik, et vältida liiga väikseid annuseid.

Ravimisisaldusega vee tarbimine sõltub loomade füsioloogilisest ja kliinilisest seisundist. Õige annuse saavutamiseks tuleb linkomütsiini kontsentratsiooni vastavalt kohandada.

Veetarbimist peab tihti jälgima.

Ravimisisaldusega vesi peab kogu raviperioodi jooksul olema loomade ainus joogivee allikas.

Pärast raviperioodi lõppu tuleb veevarustussüsteem sobivalt puhastada, et vältida subterapeutiliste toimeaine koguste tarbimist.

Annustamine

Sead

Enzootiline pneumoonia: 10 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta (vastab 25 mg ravimile kg kehamassi kohta) 21 päeva järjest.

Kanad

Nekrootiline enteriit: 5 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta (vastab 12,5 mg ravimile kg kehamassi kohta) 7 päeva järjest.

Kasutatav kontsentratsioon sõltub loomade tegelikust kehamassist ja veetarbimisest ning seda saab arvutada järgmise valemi abil.

$$\frac{\text{Annus (mg ravimit kg kehamassi kohta päevas)}}{\text{Keskmine päevane veetarbimine (liitrit looma kohta)}} \times \frac{\text{ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{\text{joogivee kohta}} = \frac{\text{mg ravimit liitri}}{\text{joogivee kohta}}$$

Pakendi osade kasutamisel soovitatakse kasutada sobivalt kalibreeritud kaalumisseadmeid. Ööpäevane kogus tuleb lisada joogiveele nii, et kogu ravim tarvitataks ära 24 tunni jooksul. Ravimisisaldusega joogivesi tuleb värskelt valmistada iga 24 tunni järel. Ei tohi olla juurdepääsu teistele joogivee allikatele.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Suurem annus kui 10 mg linkomütsiini kehamassi kilogrammi kohta võib sigadel põhjustada kõhulahtisust ja pehmet väljaheidet.

Juhuslikul üleannustamisel peab ravi peatama ja soovitatava annuse tasemel uuesti alustama. Spetsiifilist antidooti ei ole, ravi on sümptomaatiline.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: 1 päev

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele: 5 päeva

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse inимtoiduks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; linkosamiidid.

ATCvet kood: QJ01FF02

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Linkomütsiin on *Streptomyces lincolnensis*'est pärinev linkosamiidantibiootikum, mis pärsib valgusünteesi. Linkomütsiin seondub bakteri ribosoomi 50S alaühikuga peptidüültransferaasi keskuse lähedal ja sekkub peptiidahela pikenemisprotsessi, põhjustades peptidüül-tRNA enneaegset eraldumist ribosoomist.

Linkomütsiin toimib osade grampositiivne bakterite (*Clostridium perfringens*) ja mükoplasmade (*Mycoplasma hyopneumoniae*) vastu.

Kuigi üldiselt peetakse linkosamiide bakteriostaatilisteks aineteks, sõltub toime organismi tundlikkusest ja antibiootikumi kontsentratsioonist. Linkomütsiin võib olla kas bakteritsiidne või bakteriostaatiline.

Linkomütsiini vastast resistentsust annavad sageli plasmiidide kantud faktorid (erm-geenid), mis kodeerivad ribosoomi seondumiskohta modifitseerivaid metülaase ja põhjustavad sageli ristresistentsust teiste makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide rühma antibiootikumidega. Mükoplasmade valdav mehhanism on siiski seondumiskoha muutmine mutatsioonide kaudu (kromosomaalne resistentsus). Kirjeldatud on ka eflukspumba vahendatud või ensüümide inaktiveerimise teel toimivat linkomütsiinvastast resistentsust. Sageli esineb täielikku ristresistentsust linkomütsiini ja klindamütsiini vahel.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Sigadel absorbeerub linkomütsiin pärast suukaudset manustamist kiiresti. Linkomütsiinvesinikkloriidi üks suukaudne manustamiskord sigadele annuses umbes 22, 55 mg ja 100 mg kg kehamassi kohta tekitab seerumis linkomütsiini annusega seotud sisalduse, mis oli leitav 24–36 tunni jooksul pärast manustamist. Tippsisaldus seerumis mõõdeti 4 tundi pärast manustamist. Sarnased tulemused saadi pärast ühte suukaudset manustamiskorda sigadele annuses 4,4 mg ja 11,0 mg kg kehamassi kohta. Sisaldus oli mõõdetav 12–16 tunni jooksul, tippkontsentratsioon mõõdeti 4 tunni pärast. Biosaadavuse määramiseks manustati sigadele üks suukaudne annus 10 mg kg kehamassi kohta. Leiti, et linkomütsiini suukaudne imendumine oli 53% ± 19%.

Korduv manustamine sigadele päevase suukaudse annusena 22 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta 3 päeval ei näidanud sellel loomaliigil linkomütsiini akumulereerumist ja hiljem kui 24 tundi pärast manustamist ei olnud antibiootikumisaldus seerumis tuvastatav.

Linkomütsiin ületab soolebarjääri ja jaotub laialdaselt kõikides kudedes, eriti kopsudes ja liigeseõõntes; jaotusruumala on umbes 1 l. Linkomütsiini eritumise poolväärtusaeg on üle 3 tunni.

Umbes 50% linkomütsiini metaboliseerub maksas. Linkomütsiin läbib enterohepaatilise ringe.

Linkomütsiin eritub muutumatult või erinevate metaboliitidena sapi ja uriiniga. Aktiivse vormi suurt kontsentratsiooni on täheldatud sooles.

Kanadele manustati linkomütsiinvesinikkloriidi joogivees annuses umbes 34 mg liitri kohta (5,1–6,6 mg kg kehamassi kohta) seitse päeva. Metaboliidid moodustasid üle 75% kõikidest jääkidest maksas. Metaboliseerumata linkomütsiin taandus veidi lühema poolväärtusajaga ($t_{1/2} = 5,8$ tundi) kui jäägid kokku. 0-tunnil moodustasid > 50% jääkidest lihastes linkomütsiin ja üks tundmatu metaboliit. Ravi ajal sisaldasid väljaheited peamiselt metaboliseerumata linkomütsiini (60–85%).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba räni
Laktoosmonohüdraat

6.2 Sobimatus

Mitte segada teiste veterinaarravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 5 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: kasutada kohe.
Kõlblikkusaeg pärast lahustamist või vastavalt juhendile manustamiskõlblikuks muutmist: 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valge pudel, mis sisaldab 150 g või 1,5 kg pulbrit joogivees manustamiseks avamise tuvastamist võimaldava väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) kaanega.

Pakendi suurused:

150 g pudel
1,5 kg pudel

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Väljastamistingimused: retseptiravim.

Manustamistingimused: manustada loomaarsti kontrolli all või otsesel vastutusel.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

PAKENDI MÄRGISTUS

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA SISEPAKENDIL

150 g või 1,5 kg sisaldavad pudelid

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Lincocin 400 mg/g pulber joogivees manustamiseks.
Linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga gramm sisaldab 400 mg linkomütsiini (linkomütsiinvesinikkloriidina).

3. RAVIMVORM

Pulber joogivees manustamiseks.

4. PAKENDI SUURUS(ED)

150 g
1,5 kg

5. LOOMALIIGID

Sead ja kanad.

6. NÄIDUSTUS(ED)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8 KEELUAEG

Keeluaeg

Sead: lihale ja söödavatele kudedele: 1 päev.

Kanad: lihale ja söödavatele kudedele: 5 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse inимtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKUSAEG

EXP {kuu.aasta}: KUU.AASTA

Pärast esmast avamist kasutada kohe.

Pärast lahjendamist või vastavalt juhendile manustamiskõlblikuks muutmist kasutada 24 tunni jooksul.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Ei ole.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD
--

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.
Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Täidetakse riiklikult

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER
--

Lot {number}

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

Lincocin 400 mg/g pulber joogivees manustamiseks.

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VÄLJASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja <ja partii vabastamise eest vastutav tootja>:

Täidetakse riiklikult

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

Täidetakse riiklikult

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Lincocin 400 mg/g pulber joogivees manustamiseks.

Linkomütsiin

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Iga gramm sisaldab:

Linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina) 400 mg

Valge kuni valkjas pulber.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Sead

Mycoplasma hyopneumoniae põhjustatud enzootilise pneumoonia ravi ja metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

Kanad

Clostridium perfringens'i põhjustatud nekrootilise enteriidi ravi ja metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte manustada ja mitte lubada juurdepääsu linkomütsiini sisaldavale veele küülikutele, hamstritele, villakhiirtele, hobustele või mäletsejalistele, sest see võib põhjustada raskeid gastrointestinaalseid häireid.

Mitte kasutada teadaoleva linkosamiidide vastase resistentsuse korral.

Mitte kasutada maksa talitlushäire korral.

6. KÕRVALTOIMED

Harvadel juhtudel võib linkomütsiinisaldusega vett saanud sigadel esimesel 2 päeval pärast ravi alustamist tekkida kõhulahtisus / pehme väljaheide ja/või kerge päraakuturse. Harvadel juhtudel võib mõnel seal ilmned nahapunetus ja kerge ärrituv käitumine. Need seisundid taanduvad tavaliselt iseenesest 5–8 päeva jooksul, ilma et linkomütsiiniga ravimise peaks katkestama.

Harvadel juhtudel esineb allergia-/ülitundlikkusreaktsioone.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt.

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 1000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st ravitud loomast)
- Väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, sealhulgas üksikjuhud)

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Sead ja kanad.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Joogivees manustamiseks.

Annustamisjuhend ja soovitatavad annused

Õige annustamise tagamiseks tuleb kehamass kindlaks määrata nii täpselt kui võimalik, et vältida liiga väikseid annuseid.

Ravimisisaldusega vee tarbimine sõltub loomade füsioloogilisest ja kliinilisest seisundist. Õige annuse saavutamiseks tuleb linkomütsiini kontsentratsiooni vastavalt kohandada.

Veetarbimist peab tihti jälgima.

Ravimisisaldusega vesi peab kogu raviperioodi jooksul olema loomade ainus joogivee allikas.

Pärast raviperioodi lõppu tuleb veevarustussüsteem sobivalt puhastada, et vältida subterapeutiliste toimeaine koguste tarbimist.

Annustamine

Sead

Enzootiline pneumoonia: 10 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta (vastab 25 mg ravimile kg kehamassi kohta) 21 päeva järjest.

Kanad

Nekrootiline enteriit: 5 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta (vastab 12,5 mg ravimile kg kehamassi kohta) 7 päeva järjest.

Kasutatav kontsentratsioon sõltub loomade tegelikust kehamassist ja veetarbimisest ning seda saab arvutada järgmise valemi abil.

<u>Annus (mg ravimit kg</u>		<u>ravitavate loomade keskmine</u>	
<u>kehamassi kohta päevas)</u>	<u>X</u>	<u>kehamass (kg)</u>	<u>= mg ravimit liitri</u>
			<u>joogivee kohta</u>
<u>Keskmine päevane veetarbimine (liitrit looma kohta)</u>			

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Pakendi osade kasutamisel soovitatakse kasutada sobivalt kalibreeritud kaalumiseadmeid. Ööpäevane kogus tuleb lisada joogiveele nii, et kogu ravim tarvitataks ära 24 tunni jooksul. Ravimisisaldusega joogivesi tuleb värskelt valmistada iga 24 tunni järel. Ei tohi olla juurdepääsu teistele joogivee allikatele.

10. Keeluaeg (-ajad)

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: 1 päev.

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele: 5 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP”.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: kasutada kohe.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist või vastavalt juhendile manustamiskõlblikuks muutmist: 24 tundi.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Haiguse raskus võib mõjutada ravimisisaldusega vee tarbimist. Ebapiisava veetarbimise korral tuleb signi ravis parenteraalselt.

Tehniliste piirangute tõttu on *Mycoplasma hyopneumoniae* tundlikkust keeruline *in vitro* kontrollida. Lisaks puuduvad nii *M. hyopneumoniae* kui ka *C. perfringens* il kliinilised murdepunktid. Kui võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasemel) epidemioloogilisel teabel selle kohta, kuidas enzootiline pneumoonia / nekrootiline enteriit vastab linkomütsiiniga ravimisele.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Veterinaarravimi kasutamine peab eelistatavalt põhinema sihtpatogeeni identifitseerimisel ja loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse määramisel. Lugege ka teksti lõigus Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete preparaatide kasutamise põhimõtteid.

Ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhiste eiramine veterinaarravimi kasutamisel võib suurendada linkomütsiini suhtes resistentsete bakterite levimist ja vähendada teiste linkosamiidide, makroliidide ning streptogramiin B-ga ravimise tõhusust võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Korduvat või pikendatud kasutamist peaks vältima farmihalduse ja hügieenitingimuste parandamisega.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ravim sisaldab linkomütsiini ja laktoosmonohüdraati, millest kumbki võib mõnel inimesel esile kutsuda allergilisi reaktsioone. Inimesed, kes on linkomütsiini või ükskõik millise teise linkosamiidi või laktoosmonohüdraadi suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

Peab olema ettevaatlik, ei tohi tolmu üles keerutada ega sisse hingata.

Vältida kokkupuudet naha ja silmadega.

Ravimi käsitlemise ja segamise ajal peab kandma isikukaitsevahendeid, mis koosnevad heakskiidetud tolumaskist (kas poolmask-respiraator, mis vastab Euroopa standardile EN149, või korduvkasutusega respiraator, mis vastab Euroopa standardile EN140, koos filtriga EN143), kinnastest ja kaitseprillidest. Kui pärast ravimiga kokkupuutumist tekivad respiratoorsed nähud, pöörduge arsti poole ja näidake arstile seda hoiatust.

Juhuslikul nahale, silma või limaskestadele sattumisel loputage tabandunud ala põhjalikult rohke veega. Kui pärast ravimiga kokkupuutumist tekivad sümptomid, nagu nahalööve või püsiv silmaärritus, pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti. Kohe pärast veterinaarravimi kasutamist peske käed ja ravimiga kokkupuutunud nahk põhjalikult seebi ning veega.

Ravimi käsitlemise ajal ei tohi süüa, juua ega suitsetada.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottidel ei ole näidanud tõendeid teratogeensest toimest, kuigi teatatud on fetotoksilisusest. Veterinaarravimi ohutus sihtloomaliikidel tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Linkomütsiini ja makroliidide, näiteks erütromütsiini ja teiste bakteritsiidsete antibiootikumide vahel võib esineda antagonism; seetõttu ei ole soovitatav nende samaaegne kasutamine seoses konkureeriva seondumisega bakteriraku ribosoomi alaühikuga 50S.

Linkomütsiini biosaadavus võib väheneda maohappesust vähendavate preparaatide või aktiivsöe, pektiini või kaoliini juuresolekul.

Linkomütsiin võib võimendada anesteetikumide ja lihaslõõgastite neuromuskulaarset toimet.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Suurem annus kui 10 mg linkomütsiini kehamassi kilogrammi kohta võib sigadel põhjustada kõhulahtisust ja pehmet väljaheidet.

Juhuslikul üleannustamisel peab ravi peatama ja soovitatava annuse tasemel uuesti alustama. Spetsiifilist antidooti ei ole, ravi on sümptomaatiline.

Sobimatus

Mitte segada teiste veterinaarravimitega.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

Farmakodünaamilised omadused

Linkomütsiin on *Streptomyces lincolnensis*'est pärinev linkosamiidantibiootikum, mis pärsib valgusünteesi. Linkomütsiin seondub bakteri ribosoomi 50S alaühikuga peptidüültransferaasi keskuse lähedal ja sekkub peptiidahela pikenemisprotsessi, põhjustades peptidüül-tRNA enneaegset eraldumist ribosoomist.

Linkomütsiin toimib osade grampositiivne bakterite (*Clostridium perfringens*) ja mükoplasmade (*Mycoplasma hyopneumoniae*) vastu.

Kuigi üldiselt peetakse linkosamiide bakteriostaatilisteks aineteks, sõltub toime organismi tundlikkusest ja antibiootikumi kontsentratsioonist. Linkomütsiin võib olla kas bakteritsiidne või bakteriostaatiline.

Linkomütsiini vastast resistentsust annavad sageli plasmiidide kantud faktorid (erm-geenid), mis kodeerivad ribosoomi seondumiskohta modifitseerivaid metülaase ja põhjustavad sageli

ristresistentsust teiste makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide rühma antibiootikumidega. Mükoplasmaade valdav mehhanism on siiski seondumiskoha muutmine mutatsioonide kaudu (kromosomaalne resistentsus). Kirjelatud on ka eflukspumba vahendatud või ensüümide inaktiveerimise teel toimivat linkomütsiinivastast resistentsust. Sageli esineb täielikku ristresistentsust linkomütsiini ja klindamütsiini vahel.

Farmakokineetilised andmed

Sigadel absorbeerub linkomütsiin pärast suukaudset manustamist kiiresti. Linkomütsiinvesinikkloriidi üks suukaudne manustamiskord sigadele annuses umbes 22, 55 mg ja 100 mg kg kehamassi kohta tekitab seerumis linkomütsiini annusega seotud sisalduse, mis oli leitav 24–36 tunni jooksul pärast manustamist. Tippisaldus seerumis mõõdeti 4 tundi pärast manustamist. Sarnased tulemused saadi pärast ühte suukaudset manustamiskorda sigadele annuses 4,4 mg ja 11,0 mg kg kehamassi kohta. Sisaldus oli mõõdetav 12–16 tunni jooksul, tippkontsentratsioon mõõdeti 4 tunni pärast. Biosaadavuse määramiseks manustati sigadele üks suukaudne annus 10 mg kg kehamassi kohta. Leiti, et linkomütsiini suukaudne imendumine oli 53% ±19%.

Korduv manustamine sigadele päevase suukaudse annusena 22 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta 3 päeval ei näidanud sellel loomaliigil linkomütsiini akumulierumist ja hiljem kui 24 tundi pärast manustamist ei olnud antibiootikumisaldus seerumis tuvastatav.

Linkomütsiin ületab soolebarjääri ja jaotub laialdaselt kõikides kudedes, eriti kopsudes ja liigeseõõntes; jaotusruumala on umbes 1 l. Linkomütsiini eritumise poolväärtusaeg on üle 3 tunni. Umbes 50% linkomütsiinist metaboliseerub maksas. Linkomütsiin läbib enterohepaatilise ringe. Linkomütsiin eritub muutumatult või erinevate metaboliitidena sapi ja uriiniga. Aktiivse vormi suurt kontsentratsiooni on täheldatud sooles.

Kanadele manustati linkomütsiinvesinikkloriidi joogivees annuses umbes 34 mg liitri kohta (5,1–6,6 mg kg kehamassi kohta) seitse päeva. Metaboliidid moodustasid üle 75% kõikidest jääkidest maksas. Metaboliseerumata linkomütsiin taandus veidi lühema poolväärtusajaga ($t_{1/2} = 5,8$ tundi) kui jäägid kokku. 0-tunnil moodustasid > 50% jääkidest lihastes linkomütsiin ja üks tundmatu metaboliit. Ravi ajal sisaldasid väljaheited peamiselt metaboliseerumata linkomütsiini (60–85%).

Pakendi suurused

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valge pudel, mis sisaldab 150 g või 1,5 kg pulbrit joogivees manustamiseks avamise tuvastamist võimaldava väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) kaanega. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Küsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.