

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain- la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina)	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, siipikarja (broilerit)	Suun kautta (juomaveden välityksellä)
Tanska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Suomi	Lincocin Vet	Linkomysiinihydrokloridi	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika	Suun kautta
Ranska	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomysiinihydrokloridi	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, kana	Suun kautta
Saksa	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomysiinihydrokloridi	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Jauhe sekoitettavaksi juomaveteen	Sika	Suun kautta
Unkari	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomysiinihydrokloridi	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, kana	Juomaveden välityksellä
Irlanti	Zoetis Belgium S.A 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Linkomysiinihydrokloridi	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika	Suun kautta juomaveden välityksellä

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Puola	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	Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina)	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, kana	Juomaveden välityksellä
Yhdistynyt kuningaskunta	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Linkomysiinihydrokloridi	400 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika	Juomaveden välityksellä

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Lincocin ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Lincocin on oraaliliuosta varten tarkoitettu jauhe, joka sisältää 400 mg linkomysiiniä grammassa valmistetta. Vaikuttava aine linkomysiini on linkosamideihin kuuluva antibiootti, jota tuottaa *Streptomyces lincolnensis* -bakteeri. Se on bakteriostaattinen aine, joka vaikuttaa pääasiassa grampositiivisiin bakteereihin (sekä aerobisiin että anaerobisiin), gramnegatiivisiin anaerobisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin.

Euroopan komissio lähetti Euroopan lääkevirastolle 5. heinäkuuta 2016 direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan mukaisen ilmoituksen Lincocinia ja sen muita kauppanimiä koskevasta lausuntomenettelystä. Euroopan komissio siirsi asian viraston käsiteltäväksi sen vuoksi, että jäsenvaltiot (EU/ETA) olivat tehneet erilaisia kansallisia päätöksiä, joiden takia Lincocinin ja sen muiden kauppanimien (jäljempänä "Lincocin") valmistetiedoissa oli eroavuuksia.

Nykyisten valmistetietojen pääasialliset epäyhtenäisyydet koskevat seuraavia seikkoja:

- Kohde-eläinlaji
- Käyttöaiheet
- Annostus
- Varoajat.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Sika

Sika oli jo hyväksytty kohde-eläinlajiksi kaikissa valmisteissa, joita tämä lausuntomenettely koskee. *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerien ja/tai muiden linkomysiinille herkkien bakteereiden aiheuttaman sikojen dysentrian hoitoa ja metafylaksiaa koskevan käyttöaiheen osalta myyntiluvan haltija esitti pienintä bakteerien kasvua estävää lääkepitoisuutta eli MIC-arvoa koskevia tietoja useista tutkimuksista (mukaan luettuina vuonna 2016 yksinoikeudelliset tutkimukset), kliinisistä tutkimuksista sekä tieteellisessä kirjallisuudessa esitellyistä tutkimuksista. *In vitro* -herkkyystietojen osalta oli selvää, että suurin osa isolaateista ei kuulu ilmeiseen villin tyypin populaatioon, vaikka *B. hyodysenteriae* -bakteereihin tehoavien antibioottien MIC-arvon määrittämiseen ei olekaan vakiomenetelmää. Toimitettujen kliinisten tietojen mukaan Lincocin oli tehokas *B. hyodysenteriae* -bakteerien aiheuttaman sikojen dysentrian hoidossa. Kyseiset tutkimukset tehtiin kuitenkin vuosina 1977–1993, eikä isolaattien MIC-arvoja ollut määritetty valtaosassa toimitettuja kliinisiä tutkimuksia. Sen vuoksi suuri resistenssi *B. hyodysenteriae* -bakteereita vastaan *in vitro* on Lincocinin kliinisen tehon kannalta varsin epävarma. Lisäksi eläinlääkekomitea totesi äskettäin direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisessa lausuntomenettelyssä (EMA/V/A/110) joka koski kaikkia linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmää sisältäviä, sioille tai kanoille suun kautta annettavia eläinlääkevalmisteita (EMA/V/A/110)¹, etteivät *B. hyodysenteriae* -bakteerien aiheuttamaan sikojen dysentriaan liittyvät käyttöaiheet olleet riittävästi perusteltuja ja että ne

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](#)

pitäisi poistaa valmistetiedoista. Koska edellä mainitun lausuntomenettelyn (EMA/V/A/110) päätelmät voidaan ekstrapoloida tähän menettelyyn, eläinlääkekomitea päätti, että tämä käyttöaihe on poistettava myös Lincocinin valmistetiedoista.

Perusteluiksi *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerien aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoito ja metafylaksia -käyttöaiheelle myyntiluvan haltija toimitti tietoja *in vitro* -herkyydestä sekä tietoja äskettäisestä yksinoikeudellisesta tutkimuksesta, kliinisiä tietoja ja kenttätutkimuksia.

Vakiintuneita menetelmiä mykoplasmoihin tehoavien mikrobilääkkeiden MIC-arvojen testaamiseen ei ole, eikä myöskään kliinisiä raja-arvoja. Tämän vuoksi eri tutkimusten tulosten vertailu on ollut hankalaa. Toimitettujen MIC-tietojen ja myyntiluvan haltijan vuonna 2016 tekemän tutkimuksen perusteella voitiin kuitenkin todeta, ettei *M. hyopneumoniae* -bakteerien herkkyys linkomysiiniille ollut muuttunut merkittävästi viimeisten 20–25 vuoden aikana.

Kliinisten tietojen osalta monet myyntiluvan haltijan toimittamista tutkimuksista oli tehty rehuun sekoitettavasta linkomysiini-valmisteesta. Liukoisen jauheen ja esisekoitevalmisteen biologista samanarvoisuutta tutkittiin kahdessa tutkimuksessa, mutta sitä ei voitu osoittaa muodollisesti. Koska farmakokineettiset parametrit olivat kuitenkin suuremmat liukoisen jauheen annon yhteydessä ja koska tiedetään yleisesti, että vaikuttavan aineen biologinen hyötyosuus on liukoisten jauheiden yhteydessä todennäköisesti parempi verrattuna rehuun sekoitettaviin valmisteisiin, eläinlääkekomitea katsoi, että esisekoitevalmisteseen liittyvien kliinisten tulosten ekstrapolointi liukoiseen jauheeseen oli hyväksyttävää. Joidenkin tutkimusten, joissa linkomysiiniä annettiin rehuun sekoitettuna, katsottiin osoittavan linkomysiinin hoitavan ja/tai metafylaktisen vaikutuksen entsoottiseen keuhkokuumeeseen. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset olivat ehdotetun annoksen (10 mg painokiloa kohti) mukaiset. Myyntiluvan haltija toimitti myös lisätietoja tutkimuksesta, jossa tarkasteltiin sikojen juomaveteen liukoisena jauheena annetun linkomysiinin tehoa maatilalla, jolla tiedettiin olevan entsoottiseen keuhkokuumeeseen liittyviä ongelmia. Menettelyn laajuuden huomioon ottaen eläinlääkekomitea katsoi, että "*Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerien aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoito ja metafylaksia" -käyttöaihe oli riittävän perusteltu.

Lisäksi eläinlääkekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 "Kohde-eläinlajeja koskevat varoitukset" on lisättävä seuraava varoitus:

"*Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerien herkkyyttä mikrobilääkkeille on vaikea testata *in vitro* teknisten rajoitusten vuoksi. Kliinisiä raja-arvoja ei myöskään ole *M. hyopneumoniae* -bakteerien eikä *C. perfringens* -bakteerien osalta. Mikäli mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin, jotka koskevat linkomysiinihoidon tehoamista entsoottiseen keuhkokuumeeseen / nekrotisoivaan suolitulehdukseen."

Käyttöaiheen annostusohjetta ei muutettu, joten se oli edelleen 10 mg linkomysiiniä painokiloa kohti 21 peräkkäisen päivän ajan. Valmisteyhteenvedon kohtaa 4.9 "Annostus ja antoreitti" kuitenkin muutettiin ennen muuta selkeyden parantamiseksi.

Varoajan osalta myyntiluvan haltija toimitti hyväksyttävän tutkimuksen jäämien poistumisesta sioilla. Tutkimukseen osallistuneiden eläinten määrä (18 kastroitua urosta ja 18 naarasta) ja niiden painot (36,5–71 kg) olivat asianmukaiset. Käytetyn annostuksen (noin 10 mg linkomysiiniä painokiloa kohti päivässä juomaveteen sekoitettuna) katsottiin olevan valmisteele suositellun linkomysiinin enimmäisannoksen mukainen. Teurastusajat (0 tuntia kolmen päivän mittaisen lääkityksen jälkeen ja 0, 6, 12 ja 24 tuntia 21 päivän mittaisen lääkityksen jälkeen) oli jaoteltu hyvin ehdotetun varoajan (nolla päivää) noudattamisen kannalta. Kaasukromatografia-/massaspektrometrianalyysimenetelmän kuvausta ja validointia pidettiin hyväksyttävänä.

Tutkimuksen tulosten ja eläinlääkekomitean tekemien laskelmien perusteella todettiin, että sian lihan ja sisäelinten osalta nolla päivää -varoaika ei välttämättä ole turvallinen kuluttajille, koska

ensimmäinen aikapiste, jolloin kaikkien näytteiden arvot olivat niiden jäämien enimmäismääriä eli MRL-arvoja pienemmät, oli 12 tuntia. Sen vuoksi sian lihalle ja sisäelimille suositeltiin varoajaksi yhtä päivää, koska se mahdollistaa riittävän turvallisuusmarginaalin.

Kana

Kana hyväksyttiin kohde-eläinlajiksi Belgiassa, Ranskassa, Unkarissa ja Puolassa.

Clostridium perfringens -bakteerin aiheuttaman nekrotisoivan suolistotulehduksen hoitoa ja metafylaksiaa koskevan ehdotetun yhtenäistetyt käyttöaiheen perusteluiksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystietoja sekä vuonna 2016 tehdyn yksinoikeudellisen tutkimuksen, kliinisiä tutkimuksia ja tieteellisestä kirjallisuudesta peräisin olevia tietoja.

Julkaistusta kirjallisuudesta ja myyntiluvan haltijan omasta tutkimuksesta saatujen *in vitro* -tietojen mukaan linkomysiinin MIC-jakauma oli leveä, eikä se ollut yksihiippuinen. Esimerkiksi tulokset myyntiluvan haltijan vuonna 2016 tekemästä tutkimuksesta 92 eurooppalaisella isolaatilla osoittivat, että MIC-arvojen vaihteluväli oli 0,5 µg/ml – >256 µg/ml ja että linkomysiinin MIC-jakauma oli kolmihiippuinen *C. perfringens* -bakteerin yhteydessä (huiput kohdissa 1 µg/ml, 8 µg/ml ja >256 µg/ml), kun valtaosa isolaateista ei kuulunut ilmeiseen villin tyypin populaatioon. Tämä vastaa useimmissa aikaisemmissa tutkimuksissa saatuja tuloksia. Näin ollen todettiin, ettei *C. perfringens*in herkkyys linkomysiinille ollut muuttunut merkittävästi viimeisten 25 vuoden aikana. Pitävää näyttöä siitä, että *C. perfringens* -kannat, joiden linkomysiiniin liittyvät MIC-arvot ovat suuret, voivat olla kliinisesti resistenssejä, ei kuitenkaan ollut. Sen sijaan oli näyttöä siitä, että ilmeisen villin tyypin populaation MIC-arvoja suuremmat arvot eivät välttämättä korreloi linkomysiinin kliinisen tehon puuttumisen kanssa (Lanckriet *et al.*, 2010)² joskin nämä tiedot oli saatu subkliinistä infektiota koskevalla mallilla. Voi siis olla, että linkomysiinin paikalliset pitoisuudet suolistossa ylittävät muun kuin villin tyypin isolaattien MIC-arvot.

Annoksen titraustutkimuksessa tarkasteltiin juomaveteen sekoitetun linkomysiinin eri pitoisuuksien terapeuttista vaikutusta broilerin nekrotisoivan suolistotulehduksen hoidossa simuloituissa luonnollisissa olosuhteissa. Tutkimuksessa laskettiin, että pienin annos, joka antaisi suurimman vaikutuksen, oli 16,9 mg/l. Tämä vastaa laskettua annosta 3,9 mg painokiloa kohti. Tätä annosta (3,9 mg painokiloa kohti) tutkittiin simuloituissa luonnollisissa olosuhteissa kahdessa muussa tutkimuksessa, jotka olivat rakenteeltaan samankaltaisia. Kummassakin tutkimuksessa oli 1 116 lintua, jotka jaettiin hoitoryhmään ja negatiiviseen verrokkiryhmään. Kummassakin tutkimuksessa todettiin merkittäviä eroja linkomysiinillä hoidettujen lintujen (0 prosenttia ja 0,7 prosenttia) ja negatiivisten verrokkien (14 prosenttia ja 7,5 prosenttia) kuolleisuudessa. Vaikka nämä tutkimukset tehtiin Yhdysvalloissa 1980-luvulla ja vaikka ei tiedetä, mitkä isolaatit aiheuttivat nekrotisoivan suolistotulehduksen näissä kahdessa tutkimuksessa, myyntiluvan haltija on määrittänyt *C. perfringens* -isolaattien MIC-arvot kanoilta Yhdysvalloissa 1990-luvulla. Kun niitä verrataan tuoreempiin EU-isolaatteihin (2011–2016), MIC-jakaumat ovat samanlaisia eli kolmihiippuisia, ja huiput eroavat toisistaan enintään yhden toiseksi väkevimmästä luoksesta tehdyn laimennuksen verran. Siksi näiden tietojen katsotaan tukevan edellä mainittujen Yhdysvalloissa 1980-luvulla tehtyjen tutkimusten löydösten ekstrapolointia nykyiseen EU:ssa vallitsevaan tilanteeseen.

Kun siis otetaan huomioon, ettei *C. perfringens*in herkkyys linkomysiinille ole muuttunut merkittävästi viimeisten 25 vuoden aikana ja että pitävää korrelaatiota MIC-arvojen ja kliinisen tehon välillä ei ole, eläinlääkekomitea katsoi tämän menettelyn osalta, että käyttöaihe on riittävästi perusteltu ja että kana voidaan näin ollen säilyttää kohde-eläinlajina.

Kanojen nyt hyväksytty annos ja yhtenäistetty ehdotus oli antaa kanoille 3–6 mg linkomysiiniä painokiloa kohti päivittäin seitsemän peräkkäisen päivän ajan. Tämä näytti olevan yhdenmukaista

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

toimitetuissa tutkimuksissa arvioidun annostuksen kanssa, mutta komitea katsoi, että kahdenlainen annosalue oli epäselvä, koska loppukäyttäjälle ei annettu selviä ohjeita siitä, milloin valmisteesta olisi annettava suurempi ja milloin pienempi annos. (Optimaalista) kerta-annosta pidettiin suositeltavana. Saatavilla olevien tietojen perusteella ja kun otetaan huomioon vaihtelu vedensaannissa ja näin ollen myös hoidettujen eläinten saaman annoksen suuruudessa, annostukseksi ehdotettiin 5 mg linkomysiiniä painokiloa kohti seitsemän päivän ajan. Tämä annos ylitti annoksen määrittystutkimuksessa määritetyn pienimmän tehokkaan annoksen (3,9 mg/kg) ja oli annoksen vahvistamista ja kohde-eläinten turvallisuutta koskeissa tutkimuksissa testatun vaihteluvälin rajoissa. Eläinlääkekomitea otti huomioon kerta-annoksen määrittämiseen liittyvät vaikeudet ja päätti, että annosta 5 mg linkomysiiniä painokiloa kohti seitsemän päivän ajan koskeva ehdotus on hyväksyttävä, vaikkakin tämä annos on valittu jossain määrin sattumanvaraisesti. Pienin tehokkain annos vaikuttaisi olevan noin 4 mg painokiloa kohti, ja tämän annoksen valitseminen johtaisi suurimpaan terapeuttiseen indeksiin. Kun kuitenkin otetaan huomioon vaikuttavan aineen saannin vaihtelu, joka voi johtua juomaveden kautta annosta, ja linkomysiinin hyvä turvallisuusprofiili, pienintä tehokasta annosta suurempaa annosta pidettiin perusteltuna.

Lisäksi valmisteyhteenvedon kohdan 4.9 "Annostus ja antoreitti" sanamuotoja muutettiin paljon, minkä tavoitteena oli selkeyden parantaminen.

Varoajan määrittämisen osalta Lincocinista ei ole tehty lääkeainejäämätutkimuksia kanoilla nykyaikaista (HPLC-)määrittämenetelmää käyttäen. Vanhempia, mikrobiologisilla menetelmillä tehtyjä tutkimuksia on saatavilla, ja niiden mukaan nolla päivää -varoaika voi olla asianmukainen. Näitä tutkimuksia ei kuitenkaan katsota tehdyn nykyaikaisten vaatimusten mukaisesti.

Ajantasainen lääkeainejäämätutkimus linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmää sisältävästä liukoisesta jauheesta toimitettiin, ja tutkimuksessa annettu linkomysiiniannos oli noin 3–5 kertaa suurempi kuin suositeltu Lincocin-annos. Kudosjäämäpitoisuudet mitattiin neljältä linnulta otetuista yhdistelmänäytteistä 0, 2 ja 7 päivää hoidon jälkeen. Kaksi päivää hoidon jälkeen maksa-, munuais- ja lihaskudosten jäämäpitoisuudet olivat kaikki MRL-arvoja pienemmät. Yhdessä yhdistelmälihaskudosnäytteessä kolmesta jäämäpitoisuus oli hieman MRL-arvoa suurempi (57 µg/kg vs. 50 µg/kg). Havaitun jäämämallin perusteella viiden päivän varoaika osoittautui olevan yhdistelmävalmisteelle asianmukainen.

Eläinlääkekomitea totesi, että lääkeainejäämätutkimus, jossa olisi käytetty Lincocinia (tai biologisesti samanarvoista valmistetta), olisi ollut parempi. Koska toimitetussa tutkimuksessa annettu linkomysiiniannos oli kuitenkin monta kertaa suurempi kuin Lincocinin suositeltu annos ja koska hoidon kesto oli sama, katsottiin, että saatavilla olevasta tutkimuksesta saatu tulos on melko varovainen, vaikka siinä ei käsitelty linkomysiinin ja spektinomysiinin farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta. Tämän vuoksi edellä mainittu tutkimus voitiin hyväksyä Lincocinin varoajan määrittämiseen kanan lihan ja sisäelinten osalta.

Näin ollen katsottiin, että ehdotettua viiden päivän varoaikaa voidaan pitää turvallisena suositellun annostuksen (5 mg linkomysiiniä painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan) yhteydessä. Jäämien mittaamisessa käytettiin myös vanhempia tutkimuksia, jotka Lincocinista oli tehty kanoilla ja joissa oli käytetty mikrobiologista menetelmää. Näin saatiin lisävarmistusta sille, että viiden päivän varoaika on kuluttajille turvallinen.

Munivista kanoista ei ole saatavilla tietoja, joilla perusteltaisiin kananmunia koskeva varoaika, joten valmisteen käyttöä elintarvikkeiksi käytettäviä munia munivilla linnuilla ei tule hyväksyä.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Tämä hyödyn ja riskien arviointi on tehty direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan mukaisesti, ja tässä menettelyssä arvioinnin tavoitteena on yhtenäistää Lincocinin ja sen muiden kauppanimien myyntiluvan ehtoja EU:ssa. Menettely johtaa valmistetietojen täydelliseen yhtenäistämiseen. Tässä arvioinnissa käsitellään sellaisia yhtenäistämiseen liittyviä seikkoja, jotka voivat muuttaa hyöty-riskisuhdetta.

Lincocin on oraaliliuosta varten tarkoitettu jauhe, joka sisältää 400 mg linkomysiiniä grammassa valmistetta. Vaikuttava aine linkomysiini on linkosamideihin kuuluva antibiootti, jota tuottaa *Streptomyces lincolnensis* -bakteeri. Se on bakteriostaattinen aine, joka vaikuttaa pääasiassa grampositiivisiin bakteereihin (sekä aerobisiin että anaerobisiin), gramnegatiivisiin anaerobisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin.

Hyödyn arviointi

Toimitettujen tietojen nojalla seuraavat Lincocinin ja sen muiden kauppanimien käyttöaiheet ovat perusteltuja:

Sika:

Mycoplasma hyopneumoniae -bakteerien aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoito ja metafylaksia.

Kana:

Clostridium perfringens -bakteerin aiheuttaman nekrotisoivan suolistotulehduksen hoito ja metafylaksia.

Sika

Perusteluiksi *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerien aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoito ja metafylaksia -käyttöaiheelle myyntiluvan haltija toimitti tietoja *in vitro* -herkyydestä sekä äskettäisestä yksinoikeudellisesta tutkimuksesta, kliinisiä tietoja ja kenttätutkimuksia.

Huolimatta siitä, ettei mykoplasmoihin tehoavien mikrobilääkkeiden MIC-arvojen testaukseen ja kliinisiin raja-arvoihin sovellettavia vakiomenetelmiä ole, MIC-arvoista toimitettujen tietojen perusteella voitiin todeta, ettei *M. hyopneumoniae* -bakteerin herkkyys linkomysiinille ole muuttunut merkittävästi viimeisten 20–25 vuoden aikana.

Toimitetut kliiniset tiedot osoittivat, että Lincocin oli tehokas *M. hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoidossa ja metafylaksiassa, kun linkomysiinin annostus oli 10 mg painokiloa kohti 21 peräkkäisen päivän ajan.

Lincocinin käyttöön *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysentrian hoidossa liittyvää hyöty-riskisuhdetta pidetään kielteisenä hankitun resistenssin kehittymisen ja sen vuoksi, että sen vaikutus *in vivo* -tehon osalta on hyvin epävarma. Näin ollen *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttamaan sikojen dysentriaan liittyvää käyttöaihetta ei voitu enää säilyttää myyntiluvassa, vaan se poistettiin.

Kana

Clostridium perfringens -bakteerin aiheuttaman nekrotisoivan suolistotulehduksen hoitoa ja metafylaksiaa koskevan ehdotetun käyttöaiheen perusteluiksi myyntiluvan haltija toimitti *in vitro* -herkkyystietoja sekä tietoja vuonna 2016 tehdystä yksinoikeudellisesta tutkimuksesta, kliinisiä tutkimuksia ja tieteellisestä kirjallisuudesta peräisin olevia tietoja.

Julkaistusta kirjallisuudesta ja myyntiluvan haltijan omasta tutkimuksesta saatujen *in vitro* -tietojen mukaan linkomysiinin MIC-arvojen vaihteluväli oli leveä, eivätkä arvot olleet

yksihuippuisia. Lisäksi todettiin, ettei *C. perfringens* herkkyys linkomysiinille ollut muuttunut merkittävästi viimeisten 25 vuoden aikana. Pitävää näyttöä siitä, että *C. perfringens* -kannat, joiden linkomysiiniin liittyvät MIC-arvot ovat suuret, voivat olla kliinisesti resistenssejä, ei kuitenkaan ollut.

Toimitetut kliiniset tiedot osoittivat, että Lincocin oli tehokas *C. perfringens* aiheuttaman nekrotisoivan suolistotulehduksen hoidossa ja metafylaksiassa, kun linkomysiinin annostus oli 5 mg painokiloa kohti seitsemän peräkkäisen päivän ajan.

Riskinarviointi

Koska eläinlääkekomitean suosittelemia annostuksia ei ole suurennettu eikä käyttöaiheita ole laajennettu useimmissa valmisteyhteenvedoissa hyväksyttyjen käyttöaiheiden osalta, kohde-eläinlajin turvallisuuden ja käyttäjän turvallisuuden arvioinnissa ei tullut esiin uusia huolenaiheita. Valmistetiedoissa ehdotettuja yhtenäistettyjä varoituksia ja varotoimia pidettiin riittävänä, jotta valmisteen käyttäjien turvallisuus voidaan varmistaa.

Toimitetun lääkeainejäämatutkimuksen tulosten ja eläinlääkekomitean tekemien laskelmien perusteella varoajaksi suositeltiin yhtä päivää.

Toimitettujen asiakirjojen perusteella kanan lihalle ja sisäelimille ehdotettua viiden päivän varoaikaa pidettiin kuluttajille turvallisena. Koska saatavilla ei ollut munivia kanoja koskevia tietoja, valmisteen käyttöä elintarvikkeiksi käytettäviä munia munivilla linnuilla ei tule hyväksyä.

Tässä menettelyssä ei ole arvioitu mahdollista ympäristöön kohdistuvaa riskiä. Koska annostusohjeita ja käyttöaiheita ei ole laajennettu, ympäristön altistuminen vaikuttavalle aineelle ei kuitenkaan lisäännä.

Lincocinin ja sen muiden kauppanimien käytön liittyvät riskit ovat sellaisia, jotka liittyvät elintarvikkeita tuottavien eläinten hoidossa käytettäviin mikrobilääkkeisiin yleensä: kohteena olevien bakteerien mikrobilääkeresistenssin kehittyminen, resistenttien bakteerien / resistenssitekijän leviäminen jne.

Vaikka näitä riskejä ei ole arvioitu yksiselitteisesti, klindamysiineille ja muille makrolidien, linkosamidien ja streptogramiinien ryhmään kuuluville aineille ristiresistenssin kautta ihmisten terveyteen kohdistuvan vaikutuksen mahdollisuus on kuitenkin olemassa. Ihmisten ja eläinten bakteereilla on samat resistenssin kehittymistä määrittävät tekijät. Resistenssi voi kehittyä suoraan, jos se liittyy zoonoottisiin taudinaiheuttajiin, kuten kampylobakteereihin ja enterokokkeihin, tai se voi siirtyä ihmisten taudinaiheuttajiin horisontaalisesti liikkuvien geneettisten elementtien kautta. Maailman terveysjärjestö WHO on määrittänyt makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit (2017)³ kriittisen tärkeiksi ihmisten tiettyjen zoonoottisten infektioiden (kuten kampylobakteeri-infektioiden) hoidossa.

Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet

Resistenssin kehittymisen mahdollista riskiä, joka voi vaikuttaa valmisteen tehoon ja yleisesti eläinten ja ihmisten terveyteen, rajoitetaan näillä keinoilla:

- Käyttöaiheiden rajaaminen niihin, jotka ovat riittävästi perusteltuja tehoa koskevien tietojen perusteella.
- Valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 "Kohde-eläinlajeja koskevat varoitukset", 4.5 i) "Eläimiä koskevat erityiset varotoimet" ja 5.1 "Farmakodynaamiset ominaisuudet" lisätään tietoa resistenssin tilasta ja varovaista käyttöä koskevia varoituksia resistenssin kehittymisen osalta.

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

- Lincocinin yhtenäistetyissä valmisteyhteenvedoissa on tarpeelliset tiedot, joilla varmistetaan valmisteen turvallisuus ja tehokas käyttö.

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset

Lincocinin on osoitettu olevan tehokas *M. hyopneumonien* aiheuttaman sikojen entsoottisen keuhkokuumeen hoidossa ja metafylaksiassa.

Lisäksi Lincocinin on osoitettu olevan tehokas *C. perfringensin* aiheuttaman kanojen nekrotisoivan suolistotulehduksen hoidossa ja metafylaksiassa.

Riskejä käyttäjille pidetään pieninä ja tuotetietoihin on sisällytetty riittävät tiedot käyttäjäturvallisuuden varmistamiseksi.

Hyväksyttävät varoajat on asetettu kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Arvioituaan lausuntomenettelyn perusteet ja myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot eläinlääkekomitea päätti, että valmisteen hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa sioilla ja kanoilla käytön osalta, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen
- eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet ja huomioi kaikki toimitetut tiedot

eläinlääkekomitea suositteli Lincocinin ja sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Lincocin 400 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine:

Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina) 400 mg/g

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe juomaveteen sekoitettavaksi.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Sika ja kana

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika

Mycoplasma hyopneumoniae -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkkokuumeen hoito ja metafylaksia.

Sairauden esiintyminen laumassa täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

Kana

Clostridium perfringens -bakteerin aiheuttaman nekroottisen enteriitin hoito ja metafylaksia.

Sairauden esiintyminen parvessa täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Linkomysiiniä sisältävää vettä ei saa antaa kaneille, hamstereille, marsuille, chinchilloille, hevosille tai märehtijöille, sillä valmiste voi aiheuttaa vaikeita ruuansulatuskanavan häiriöitä näille eläinlajeille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa tiedetään esiintyvän resistenssiä linkosamideille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on maksan vajaatoiminta.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Sairauden vaikeusaste voi vaikuttaa siihen, miten paljon eläin juo lääkevalmistetta sisältävää juomavettä. Jos siat eivät juo riittävästi vettä, ne on hoidettava parenteraalisesti.

Teknisten rajoitusten vuoksi *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin herkkyyttä mikrobilääkkeille on vaikea testata *in vitro*. Myös kliniset raja-arvot *M. hyopneumoniae* ja *C. perfringens* -bakteereille puuttuvat. Jos mahdollista, hoidon pitää perustua paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin)

epidemiologisiin tietoihin siitä, millainen hoitovaste linkomysiinillä saadaan entsoottiseen keuhkokuumeeseen/nekroottiseen enteriittiin.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Eläinlääkevalmisteen käytön tulisi perustua kohdepatogeenin tunnistukseen ja eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittämiseen. Katso kuitenkin myös kohta 4.4. Viralliset, kansalliset ja alueelliset antimikrobihoitoa koskevat ohjeet on otettava huomioon tätä eläinlääkevalmistetta käytettäessä.

Eläinlääkevalmisteen käyttäminen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden vastaisesti saattaa suurentaa linkomysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden linkosamidi-, makrolidi- ja streptogramiini B -hoitojen tehokkuutta mahdollisen ristiresistenssin vuoksi. Toistuvan tai pitkäaikaisen käytön välttämiseksi maatilalla hoito- ja desinfiointikäytäntöjä pitää parantaa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tämä valmiste sisältää linkomysiiniä ja laktoosimonohydraattia, joista kumpikin voi aiheuttaa joillekin henkilöille allergisia reaktioita. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä linkomysiinille tai jollekin muulle linkosamidille tai laktoosimonohydraatille, tulee välttää kosketusta tämän eläinlääkevalmisteen kanssa.

Valmisteen pölyämistä ja pölyn hengittämistä on varottava.

Vältä valmisteen joutumista iholle tai silmiin.

Eläinlääkettä käsiteltäessä ja sekoitettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten hyväksyttyjä hengityssuojaimia (joko EN149-standardin mukaista kertakäyttöistä puolinaamaria tai EN140-standardin mukaista hengityssuojainta, jossa on EN143-suodatin), käsineitä ja suojalaseja. Jos altistumisen jälkeen ilmenee hengitystieoireita, käänny lääkärin puoleen ja näytä hänelle tämä varoitus.

Jos valmistetta vahingossa joutuu iholle, silmiin tai limakalvoille, pese altistunut alue perusteellisesti runsaalla vedellä. Jos altistumisen jälkeen ilmenee oireita, kuten ihottumaa tai jatkuvaa silmä-ärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet ja altistunut iho saippualla ja vedellä heti valmisteen käytön jälkeen.

Valmisteen käsittelyn aikana ei saa syödä, juoda eikä tupakoida.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Harvinaisissa tapauksissa sioilla, joille on annettu linkomysiiniä sisältävää vettä, saattaa ilmetä ripulia tai löysää ulostetta ja/tai peräaukon lievää turvotusta ensimmäisten kahden vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Harvinaisissa tapauksissa joillakin sioilla saattaa ilmetä ihon punoitusta ja lievää ärtymisyyttä. Nämä oireet häviävät yleensä itsestään 5–8 vuorokaudessa ilman, että linkomysiinihoito lopetetaan. Allergiset reaktiot / yliherkkyysoireet ovat harvinaisia, mutta niitä voi ilmetä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista vaikutuksista, mutta sikiötoksisuutta on ilmoitettu. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden, laktaation tai muninnan aikana kohde-eläinlajeilla ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Linkomysiinin ja makrolidien, kuten erytromysiinin, ja muiden bakterisidisten antibioottien välillä saattaa ilmetä antagonismia. Ne sitoutuvat kilpailevasti bakteeriribosomin 50S-alayksikköön, joten niiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Mahan happamuutta vähentävät lääkkeet, lääkehiili, pektiini tai kaoliini saattavat pienentää linkomysiinin hyötyosuutta.

Linkomysiini voi voimistaa anesteettien ja lihasrelaksanttien neuromuskulaarisia vaikutuksia.

4.9 Annostus ja antotapa

Juomaveteen.

Annostusohjeet ja suositellut annokset:

Oikean annoksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään liian pienen annoksen antaminen.

Lääkevalmistetta sisältävän veden kulutus riippuu eläinten fysiologisesta ja kliinisestä tilasta.

Linkomysiinipitoisuus on säädettävä niin, että saadaan aikaan oikea annos.

Veden kulutusta on seurattava säännöllisesti.

Eläimille ei saa antaa juomavedeksi muuta kuin lääkevalmistetta sisältävää vettä koko hoidon aikana.

Vedenjakelujärjestelmä on puhdistettava asianmukaisesti lääkitysjakson päätyttyä, jotta eläimet eivät saa subterapeutisia määriä vaikuttavaa ainetta.

Annostus:

Sika:

Entsoottinen keuhkokuume: 10 mg linkomysiiniä painokiloa kohti (vastaa 25 mg valmistetta painokiloa kohti) peräkkäisten 21 vuorokauden ajan.

Kana:

Nekroottinen enteriitti: 5 mg linkomysiiniä painokiloa kohti (vastaa 12,5 mg valmistetta painokiloa kohti) peräkkäisten 7 vuorokauden ajan.

Käytettävä pitoisuus riippuu eläinten todellisesta painosta ja veden kulutuksesta, ja se voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

<u>Annostus (mg valmistetta</u>		<u>Hoidettavien eläinten</u>	
<u>painokiloa kohti</u>	<u>X</u>	<u>keskimääräinen paino (kg)</u>	<u>=</u>
<u>vuorokaudessa)</u>			<u>mg valmistetta</u>
			<u>litrassa juomavettä</u>
<u>Keskimääräinen päivittäinen vedenkulutus (litra/eläin)</u>			

Jos pakkauksia ei käytetä kokonaan, punnitsemiseen on suositeltavaa käyttää asianmukaisesti kalibroitua laitetta. Vuorokaudessa annettava määrä lisätään juomaveteen niin, että koko lääkemäärä kuluu 24 tunnissa. Uusi lääkevalmistetta sisältävä juomavesi on valmistettava aina 24 tunnin välein. Muuta juomavettä ei saa olla eläinten saatavilla.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Yli 10 mg:n annos linkomysiiniä painokiloa kohti saattaa aiheuttaa ripulia ja löysää ulostetta sioilla. Tahattomissa yliannostustapauksissa hoito täytyy lopettaa ja se on aloitettava uudelleen käyttäen suositeltua annosta.

Erityistä vastalääkettä ei ole, hoito on oireenmukaista.

4.11 Varo aika

Sika:

Teurastus: 1 vrk.

Kana:

Teurastus: 5 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet; linkosamidit.

ATCvet-koodi: QJ01FF02

5.1 Farmakodynamiikka

Linkomysiini on *Streptomyces lincolnensis* -sädesienen muodostama linkosamidiantibiootti, joka estää proteiinisynteesiä. Linkomysiini sitoutuu peptidyyli transferaasikeskuksen lähellä sijaitsevaan bakteeriribosomin 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjun pidentymistä aiheuttamalla peptidyyli-tRNA:n ennen aikaista dissosiaatiota ribosomista.

Linkomysiini vaikuttaa joihinkin grampositiivisia bakteereihin (*Clostridium perfringens*) ja mykoplasmoihin (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Linkosamideja pidetään yleisesti bakteriostaattisina aineina, mutta vaikutus riippuu organismin herkkyydestä ja antibiootin pitoisuudesta. Linkomysiinin vaikutus voi olla joko bakterisidinen tai bakteriostaattinen.

Resistenssi linkomysiinille kehittyy usein ribosomin sitoutumiskohtaa muuntavia metylaaseja koodaavien plasmidivälitteisten tekijöiden (*erm*-geenien) vaikutuksesta ja johtaa usein ristiresistenssin kehittymiseen muille makrolidi-, linkosamidi- ja streptogramiini-ryhmän mikrobilääkkeille. Yleisin mekanismi mykoplasmojen kohdalla on kuitenkin sitoutumiskohdan muuntuminen mutaatioiden kautta (kromosomaalinen resistenssi). Effluksipumppujen tai inaktivoivien entsyymien vaikutuksesta johtuvaa linkomysiiniresistenssiä on myös kuvattu. Linkomysiinin ja klindamysiinin välillä on usein täydellinen ristiresistenssi.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu linkomysiini imeytyy nopeasti sialla. Kun sioille annettiin kerta-annos linkomysiinihydrokloridia suun kautta annostasioilla 22, 55 ja 100 mg/kg, linkomysiiniä oli seerumissa vielä 24–36 tunnin ajan lääkkeen annon jälkeen. Huippupitoisuudet seerumissa havaittiin 4 tunnin kuluttua annosta. Samanlaisia tuloksia saatiin annettaessa sioille kerta-annoksena suun kautta 4,4 ja 11,0 mg/kg. Huippupitoisuus ilmeni 4 tunnin kuluttua, ja pitoisuuksia oli määritettävissä vielä 12–16 tunnin kuluttua annosta. Biologisen hyötyosuuden määrittämiseksi sioille annettiin 10 mg/painokilo linkomysiiniä kerta-annoksena. Suun kautta annetusta linkomysiinistä imeytyi 53 % ± 19 %.

Annattaessa sioille toistuvasti linkomysiiniä suun kautta 22 mg/kg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan ei saatu viitteitä linkomysiinin kertymisestä eläimiin, eikä määritettävissä olevia pitoisuuksia havaittu seerumissa 24 tunnin kuluttua annosta.

Linkomysiini läpäisee suoliston limakalvoesteeseen ja jakautuu laajalti kaikkiin kudoksiin, etenkin keuhkoihin ja nivelonteloihin. Jakautumistilavuus on noin 1 litra. Linkomysiinin eliminaation puoliintumisaika on yli 3 tuntia. Noin 50 % linkomysiinistä metaboloituu maksassa. Linkomysiini läpikäy enterohepaattisen kierron. Linkomysiini eliminoituu muuttumattomana tai erilaisina metaboliitteina sappeen ja virtsaan. Suolistosta on todettu suuria pitoisuuksia aktiivista muotoa.

Kanoille annettiin linkomysiinihydrokloridia juomavedessä määränä, joka oli noin 34 mg/litra (5,1–6,6 mg/painokilo) seitsemän vuorokauden ajan. Metaboliittien osuus maksasta todetuista kokonaisjäämistä oli yli 75 %. Metaboloitumattoman linkomysiinin puoliintumisaika oli hieman

kokonaisjäämän puoliintumisaikaa lyhyempi ($t_{1/2} = 5,8$ tuntia). Linkomysiinin ja yhden tuntemattoman metaboliitin osuus lihaksesta todetussa jäämässä oli $> 50 \%$ 0 tunnin kohdalla. Kuonaeritteet sisälsivät pääasiassa metaboloitumatonta linkomysiiniä (60–85 %) hoidon aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Laktoosimonohydraatti

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 5 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: käytettävä heti.

Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Valkoinen HDPE-purkki, joka sisältää 150 g tai 1,5 kg jauhetta sekoitettavaksi juomaveteen, ja avaamattomuuden osoittava LDPE-kansi.

Pakkauskoot:

150 g:n purkki

1,5 kg:n purkki

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti.

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Täytetään kansallisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Toimittamisedot: Eläinlääkemääräys.

Antamiseen liittyvät ehdot: Annetaan ainoastaan eläinlääkärin valvonnassa tai vastuulla.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

150 g:n tai 1,5 kg:n purkki

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Lincocin 400 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi
linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 g sisältää 400 mg linkomysiiniä (linkomysiinihydrokloridina)

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe juomaveteen sekoitettavaksi

4. PAKKAUSKOKO

150 g
1,5 kg

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika ja kana.

6. KÄYTTÖAIHEET

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoajat:

Sika: Teurastus: 1 vrk.

Kana: Teurastus: 5 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}: KKK/VV

Käytä avattu pakkaus heti.

Käytä ohjeiden mukaan laimennettu tai sekoitettu valmiste: 24 tunnin kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei ole.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille.

Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Täytetään kansallisesti

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot {numero}:

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
Lincocin 400 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija ja erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Täytetään kansallisesti

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Täytetään kansallisesti

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lincocin 400 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi.
Linkomysiini

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

1 gramma sisältää:
Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina) 400 mg

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KÄYTTÖAIHEET

Sika

Mycoplasma hyopneumoniae -bakteerin aiheuttaman, entsoottisen (paikallisena esiintyvän) keuhkokuumeen hoito ja metafylaksia (oireettomien, mutta tartunnan saaneiden kontakti-eläinten hoito taudin leviämisen estämiseksi).

Sairauden esiintyminen laumassa täytyy varmistaa ennen valmisteiden käyttöä.

Kana

Clostridium perfringens -bakteerin aiheuttaman nekroottisen suolitulehduksen hoito ja metafylaksia (oireettomien, mutta tartunnan saaneiden kontakti-eläinten hoito taudin leviämisen estämiseksi).

Sairauden esiintyminen parvessa täytyy varmistaa ennen valmisteiden käyttöä.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Linkomysiiniä sisältävää vettä ei saa antaa kaneille, hamstereille, marsuille, chinchilloille, hevosille tai märehitjölle, sillä valmiste voi aiheuttaa vaikeita ruuansulatuskanavan häiriöitä näille eläinlajeille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa tiedetään esiintyvän resistenssiä linkosamideille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on maksan vajaatoiminta.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Harvinaisissa tapauksissa sioilla, joille on annettu linkomysiiniä sisältävää vettä, saattaa ilmetä ripulia tai löysää ulostetta ja/tai peräaukon lievää turvotusta ensimmäisten kahden vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Harvinaisissa tapauksissa joillakin sioilla saattaa ilmetä ihon punoitusta ja

lievää ärtyneisyyttä. Nämä oireet häviävät yleensä itsestään 5–8 vuorokaudessa ilman, että linkomysiinihoito lopetetaan.

Allergiset reaktiot / yliherkkyysoireet ovat harvinaisia, mutta niitä voi ilmetä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika ja kana.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Juomaveteen sekoitettavaksi.

Annostusohjeet ja suositellut annokset:

Oikean annoksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään liian pienen annoksen antaminen.

Lääkevalmistetta sisältävän veden kulutus riippuu eläinten fysiologisesta ja kliinisestä tilasta.

Linkomysiinipitoisuus on säädettävä niin, että saadaan aikaan oikea annos.

Veden kulutusta on seurattava säännöllisesti.

Eläimille ei saa antaa juomavedeksi muuta kuin lääkevalmistetta sisältävää vettä koko hoidon aikana.

Vedenjakelujärjestelmä on puhdistettava asianmukaisesti lääkitysjakson päättyttyä, jotta eläimet eivät saa terapeuttista määrää pienempiä annoksia vaikuttavaa ainetta.

Annostus:

Sika:

Entsoottinen keuhkokuume: 10 mg linkomysiiniä painokiloa kohti (vastaa 25 mg valmistetta painokiloa kohti) peräkkäisten 21 vuorokauden ajan.

Kana:

Nekroottinen suolitulehdus: 5 mg linkomysiiniä painokiloa kohti (vastaa 12,5 mg valmistetta painokiloa kohti) peräkkäisten 7 vuorokauden ajan.

Käytettävä pitoisuus riippuu eläinten todellisesta painosta ja veden kulutuksesta, ja se voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

<u>Annostus (mg valmistetta</u>		<u>Hoidettavien eläinten</u>	
<u>painokiloa kohti</u>	<u>X</u>	<u>keskimääräinen paino (kg)</u>	<u>=</u>
<u>vuorokaudessa)</u>			<u>mg valmistetta</u>
		<u>Keskimääräinen päivittäinen vedenkulutus (litra/eläin)</u>	<u>litrassa juomavettä</u>

9. ANNOSTUSOHJEET

Jos pakkauksia ei käytetä kokonaan, on suositeltavaa käyttää asianmukaisesti kalibroitua laitetta jauheen punnitsemiseen. Vuorokaudessa annettava määrä lisätään juomaveteen niin, että koko lääkemäärä kuluu 24 tunnissa. Uusi lääkevalmistetta sisältävä juomavesi on valmistettava aina 24 tunnin välein. Muuta juomavettä ei saa olla eläinten saatavilla.

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Sika:

Teurastus: 1 vrk.

Kana:

Teurastus: 5 vrk.

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä EXP jälkeen. Eräntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytettävä heti.

Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuuntoon saatetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Sairauden vaikeusaste voi vaikuttaa siihen, miten paljon eläin juo lääkevalmistetta sisältävää juomavettä. Jos siat eivät juo riittävästi vettä, ne on hoidettava parenteraalisesti.

Teknisten rajoitusten vuoksi *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin herkkyyttä mikrobilääkkeille on vaikea testata *in vitro*. Myös kliiniset raja-arvot *M. hyopneumoniae* ja *C. perfringens* -bakteereille puuttuvat. Jos mahdollista, hoidon pitää perustua paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin siitä, millainen hoitovaste linkomysiinillä saadaan paikallisena esiintyvään keuhkokuumeeseen/nekroottiseen suolitulehdukseen.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Eläinlääkevalmisteen käytön tulisi perustua kohdepatogeenin tunnistukseen ja eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittelyyn. Katso kuitenkin myös kohta Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain.

Viralliset, kansalliset ja alueelliset antimikrobihoitoa koskevat ohjeet on otettava huomioon tätä eläinlääkevalmistetta käytettäessä.

Eläinlääkevalmisteen käyttäminen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden vastaisesti saattaa suurentaa linkomysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden linkosamidi-, makrolidi- ja streptogramiini B -hoitojen tehokkuutta mahdollisen ristiresistenssin vuoksi. Toistuvan tai pitkäaikaisen käytön välttämiseksi maatilalla hoito- ja desinfiointikäytäntöjä pitää parantaa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Tämä valmiste sisältää linkomysiiniä ja laktoosimonohydraattia, joista kumpikin voi aiheuttaa joillekin henkilöille allergisia reaktioita. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä linkomysiinille tai jollekin muulle linkosamidille tai laktoosimonohydraatille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Valmisteen pölyämistä ja pölyn hengittämistä on varottava.

Vältä valmisteen joutumista iholle tai silmiin.

Eläinlääkettä käsiteltäessä ja sekoitettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten hyväksyttyjä hengityssuojaimia (joko EN149-standardin mukaista kertakäyttöistä puolinaamaria tai EN140-standardin mukaista hengityssuojainta, jossa on EN143-suodatin), käsineitä ja suojalaseja. Jos altistumisen jälkeen ilmenee hengitystieoireita, käänny lääkärin puoleen ja näytä hänelle tämä varoitus.

Jos valmistetta vahingossa joutuu iholle, silmiin tai limakalvoille, pese altistunut alue perusteellisesti runsaalla vedellä. Jos altistumisen jälkeen ilmenee oireita, kuten ihottumaa tai jatkuvaa silmä-ärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys. Pese kädet ja altistunut iho saippualla ja vedellä heti valmisteen käytön jälkeen.

Valmisteen käsittelyn aikana ei saa syödä, juoda eikä tupakoida.

Tiineys ja imetys:

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista vaikutuksista, mutta sikiötoksisuutta on ilmoitettu. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden, laktation tai muninnan aikana kohde-eläinlajeilla ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Linkomysiinin ja makrolidien, kuten erytromysiinin, ja muiden bakterisidisten antibioottien välillä saattaa ilmetä antagonismia. Ne sitoutuvat kilpailevasti bakteeriribosomin 50S-alayksikköön, joten niiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Mahan happamuutta vähentävät lääkkeet, lääkehiili, pektiini tai kaoliini saattavat pienentää linkomysiinin hyötyosuutta.

Linkomysiini voi voimistaa nukutus- ja puudutusaineiden ja lihasrelaksanttien neuromuskulaarisia vaikutuksia.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Yli 10 mg:n annos linkomysiiniä painokiloa kohti saattaa aiheuttaa ripulia ja löysää ulostetta sioilla. Tahattomissa yliannostustapauksissa hoito täytyy lopettaa ja se on aloitettava uudelleen käyttäen suositeltua annosta.

Erityistä vastalääkettä ei ole, hoito on oireenmukaista.

Yhteensopimattomuudet:

Ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Täytetään kansallisesti.

15. MUUT TIEDOT

Farmakodynamiikka

Linkomysiini on *Streptomyces lincolnensis* -sädesienen muodostama linkosamidiantibiootti, joka estää proteiinisynteesiä. Linkomysiini sitoutuu peptidyyli transferaasikeskuksen lähellä sijaitsevaan bakteeriribosomin 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjun pidentymistä aiheuttamalla peptidyyli-tRNA:n ennen aikaista dissosiaatiota ribosomista.

Linkomysiini vaikuttaa joihinkin grampositiivisia bakteereihin (*Clostridium perfringens*) ja mykoplasmoihin (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Linkosamideja pidetään yleisesti bakteerien kasvua ja lisääntymistä estävinä aineina, mutta vaikutus riippuu taudinaiheuttajan herkkyydestä ja antibiootin pitoisuudesta. Linkomysiinin vaikutus voi olla joko bakteereita tappava tai bakteerien kasvua ja lisääntymistä estävä.

Resistenssi linkomysiinille kehittyy usein ribosomin sitoutumiskohtaa muuntavia metylaaseja koodaavien plasmidivälitteisten tekijöiden (*erm*-geenien) vaikutuksesta ja johtaa usein ristiresistenssin kehittymiseen muille makrolidi-, linkosamidi- ja streptogramiiniryhmän mikrobilääkkeille. Yleisin mekanismi mykoplasmojen kohdalla on kuitenkin sitoutumiskohdan muuntuminen mutaatioiden kautta (kromosomaalinen resistenssi). Effluksipumppujen tai inaktivoivien entsyymien vaikutuksesta johtuvaa linkomysiiniresistenssiä on myös kuvattu. Linkomysiinin ja klindamysiinin välillä on usein täydellinen ristiresistenssi.

Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu linkomysiini imeytyy nopeasti sialla. Kun sioille annettiin kerta-annos linkomysiinihydrokloridia suun kautta annostasoilla 22, 55 ja 100 mg/kg, linkomysiiniä oli seerumissa vielä 24–36 tunnin ajan kuluttua annosta. Pitoisuudet olivat annosriippuvaisia. Huippupitoisuudet seerumissa havaittiin 4 tunnin kuluttua annosta. Samanlaisia tuloksia saatiin annettaessa sioille kerta-annoksena suun kautta 4,4 ja 11,0 mg/kg. Huippupitoisuus ilmeni 4 tunnin kuluttua, ja pitoisuuksia oli määritettävissä vielä 12–16 tunnin kuluttua annosta. Biologisen hyötyosuuden määrittämiseksi sioille annettiin 10 mg/painokilo linkomysiiniä kerta-annoksena. Suun kautta otetusta linkomysiinistä imeytyi 53 % ± 19 %.

Annettaessa sioille toistuvasti linkomysiiniä suun kautta 22 mg/kg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan ei saatu viitteitä linkomysiinin kertymisestä eläimiin, eikä määritettäviä pitoisuuksia havaittu seerumissa 24 tunnin kuluttua annosta.

Linkomysiini läpäisee suoliston limakalvoesteon ja jakautuu laajalti kaikkiin kudoksiin, etenkin keuhkoihin ja nivelonteloihin. Jakautumistilavuus on noin 1 litra. Linkomysiinin eliminaation puoliintumisaika on yli 3 tuntia. Noin 50 % linkomysiinistä metaboloituu maksassa. Linkomysiini läpikäy enterohepaattisen kierron. Linkomysiini eliminoiduu muuttumattomana tai erilaisina metaboliitteina sappeen ja virtsaan. Suolistosta on todettu suuria pitoisuuksia aktiivista muotoa.

Kanoille annettiin linkomysiinihydrokloridia juomavedessä määränä, joka oli noin 34 mg/litra (5,1–6,6 mg/painokilo) seitsemän vuorokauden ajan. Metaboliittien osuus maksasta todetuissa kokonaisjäämissä oli yli 75 %. Metaboloitumattoman linkomysiinin puoliintumisaika oli hieman kokonaisjäämän puoliintumisaikaa lyhyempi ($t_{1/2}$ = 5,8 tuntia). Linkomysiinin ja yhden tuntemattoman metaboliitin osuus lihaksesta todetussa jäämassassa oli > 50 % 0 tunnin kohdalla. Kuonaeritteet sisälsivät pääasiassa metaboloitumatonta linkomysiiniä (60–85 %) hoidon aikana.

Pakkauskoot:

Valkoinen HDPE-purkki, joka sisältää 150 g tai 1,5 kg jauhetta sekoitettavaksi juomaveteen, ja avaamattomuuden osoittava LDPE-kansi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.