

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, puteva primjene, nositelja odobrenja za stavljanje u promet u Državama članicama

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN (međunarodno nezaštićeno ime)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste	Put primjene
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Lincocin 40%	Linkomicin (u obliku linkomicin hidroklorida)	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, perad (brojleri)	Oralna primjena (putem vode za piće)
Danska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finska	Lincocin Vet	Linkomicin hidroklorid	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje	Oralno
Francuska	Zoetis Francuska 10 rue Raymond David 92240 Malakoff Francuska	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomicin hidroklorid	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, kokoši	Oralno
Njemačka	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Njemačka	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomicin hidroklorid	470,6 mg linkomicin HCl/g (odgovara 400 mg linkomicina/g)	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje	Oralno
Mađarska	Zoetis Mađarska Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Mađarska	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomicin hidroklorid	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, kokoši	Upotreba u vodi za piće
Irska	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Irska	Lincocin Soluble Powder	Linkomicin hidroklorid	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje	Oralno putem vode za piće

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN (međunarodno nezaštićeno ime)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste	Put primjene
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poljska	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Linkomicin (u obliku linkomicin hidroklorida)	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, kokoši	Upotreba u vodi za piće
Velika Britanija	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE Velika Britanija	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Prašak za oralnu primjenu	Linkomicin	400 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje	Upotreba u vodi za piće

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označivanja i uputa o VMP-u

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda Lincocin i pridruženih imena (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Lincocin je prašak za oralnu otopinu koji sadrži 400 mg linkomicina po gramu lijeka. Djelatna tvar linkomicin je linkozamidni antibiotik, a proizvodi ga *Streptomyces lincolnensis*. To je bakteriostatik, a djeluje prvenstveno protiv gram-pozitivnih bakterija (aerobnih i anaerobnih), gram-negativnih anaerobnih bakterija i mikoplazmi.

Europska komisija poslala je 5. srpnja 2016. godine Europskoj agenciji za lijekove obavijest o arbitražnom postupku za Lincocin i pridružena imena prema članku 34. Direktive 2001/82/EZ. Europska komisija uputila je ovaj predmet na arbitražu zbog različitih nacionalnih odluka država članica (EU/EGP) koje su dovele do neslaganja u informacijama o VPM-u za Lincocin i pridružena imena (dalje u tekstu Lincocin).

Glavna područja neusklađenosti u postojećim informacijama o VMP-u odnose se na:

- ciljne vrste životinja
- indikacije
- doziranje
- razdoblja karencije.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Svinje

Svi lijekovi na koje se odnosi ovaj arbitražni postupak već su bili odobreni za svinje kao ciljnu vrstu životinja. Kad je riječ o indikaciji za liječenje i metaflaksu dizenterije u svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* i/ili drugim bakterijama osjetljivima na linkomicin, nositelj odobrenja predočio je podatke o minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (MIK) iz nekoliko ispitivanja (uključujući novija vlasnička ispitivanja provedena 2016.), kliničkih ispitivanja i ispitivanja iz znanstvene literature. S obzirom na podatke o osjetljivosti *in vitro*, iako nema standardizirane metodologije kojom bi se odredio MIK za antibiotike protiv *B. hyodysenteriae*, bilo je očito da je većina izolata izvan populacije prividno divljeg tipa. Dostavljeni klinički podatci pokazali su da je Lincocin učinkovit za liječenje dizenterije u svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae*; međutim, ispitivanja o kojima je riječ provedena su u razdoblju od 1977. do 1993., a vrijednosti MIK-a nisu bile određene u većini dostavljenih kliničkih ispitivanja. Zbog toga, visoka *in vitro* otpornost bakterije *B. hyodysenteriae* predstavlja najveću nesigurnost u pogledu kliničke učinkovitosti lijeka Lincocin. Nadalje, u nedavnom arbitražnom postupku prema članku 35. Direktive 2001/82/EZ provedenom za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomomicina za peroralnu primjenu u svinja ili pilića (EMA/V/A/110)¹, CVMP je zaključio da indikacije koje se odnose na dizenteriju u svinja prouzročenu bakterijom *B. hyodysenteriae* nisu bile dovoljno potkrijepljene te ih je potrebno izbrisati iz informacija o VMP-u. Kako se zaključci iz prethodno navedenog arbitražnog postupka (EMA/V/A/110) mogu proširiti i na

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](#)

sadašnji postupak, CVMP je zaključio da tu indikaciju treba izbrisati i iz informacija o VMP-u za Lincocin.

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *Mycoplasma hyopneumoniae*, nositelj odobrenja dostavio je podatke *in vitro* osjetljivosti, uključujući nedavno vlasničko ispitivanje te kliničke podatke i podatke ispitivanja na terenu.

Valja napomenuti da ne postoje nikakvi standardizirani postupci za testiranje MIK-a antimikrobnih agensa protiv mikoplazmi i nikakve kliničke prijelomne točke, što je otežalo usporedbu rezultata dobivenih u različitim ispitivanjima. Ipak, na temelju dostavljenih podataka za MIK, uključujući ispitivanje koje je proveo nositelj odobrenja 2016., može se zaključiti da se u posljednjih 20 – 25 godina obrazac osjetljivosti bakterije *M. hyopneumoniae* na linkomicin nije značajno promijenio.

U pogledu kliničkih podataka, nekoliko ispitivanja koje je dostavio nositelj odobrenja provedeno je s formulacijom linkomicina u hrani. Bioekvivalencija između topljivog praška i formulacije za premiks ispitivana je u dva ispitivanja, ali nije mogla biti formalno dokazana. Međutim, kako su farmakokinetički parametri bili veći kod primjene topljivog praška, a i općenito se smatra da će topljivi prašak rezultirati boljom biološkom raspoloživošću djelatne tvari u usporedbi s formulacijom u hrani, CVMP je prihvatio da se klinički rezultati koji se odnose na formulacije u smjesi mogu proširiti i na topljivi prašak. Za neka ispitivanja u kojima je linkomicin primjenjivan u hrani smatralo se da dokazuju terapijski i/ili metafilaktički učinak linkomicina protiv enzootske pneumonije. Doze upotrijebljene u tim ispitivanjima bile su u skladu s predloženom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine. Nositelj odobrenja dostavio je također dodatne podatke iz jednog ispitivanja u kojem se djelotvornost linkomicina, u obliku topljivog praška primjenjivanog u vodi za piće svinjama, istraživala na farmi za koju su bili poznati problemi s enzootskom pneumonijom. Sveukupno gledano, uzimajući u obzir opseg postupka mišljenje CVMP-a bilo je da je indikacija „liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *Mycoplasma hyopneumoniae*” odgovarajuće opravdana.

Osim toga, CVMP je smatrao da u dio 4.4 „Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja” sažetka opisa svojstava VMP-a (SPC) treba dodati sljedeće upozorenje:

„Osjetljivost bakterije *Mycoplasma hyopneumoniae* na antimikrobne agense teško je testirati *in vitro* zbog tehničkih ograničenja. Osim toga, za *M. hyopneumoniae* i *C. perfringens* ne postoje kliničke prijelomne točke. Gdje je moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini uzgoja) epidemiološkim informacijama o odgovoru enzootske pneumonije / nekrotičnog enteritisa na liječenje linkomicinom.”

Režim doziranja za indikaciju nije izmijenjen i ostao je 10 mg linkomicina/kg tjelesne težine dnevno, uzastopno tijekom 21 dana. Dio 4.9 „Količine koje treba primijeniti i put primjene” sažetka opisa svojstava VMP-a ipak je izmijenjen, uglavnom radi bolje jasnoće.

S obzirom na razdoblje karencije, nositelj odobrenja dostavio je zadovoljavajuće ispitivanje deplecije rezidua u svinja. Broj životinja (18 kastriranih mužjaka i 18 ženki) uključenih u ispitivanje i njihove težine (od 36,5 do 71 kg) bile su odgovarajuće. Upotrijebljena doza (približno 10 mg linkomicina/kg tjelesne težine na dan primijenjeno u vodi za piće) smatrala se reprezentativnom za najveću količinu linkomicina preporučenu za VMP. Vremena klanja (0 sati nakon 3 dana liječenja i 0, 6, 12 i 24 sata nakon 21 dana liječenja) bila su dobro raspoređena da potkrijepe predloženo razdoblje karencije od nula dana. Opis i validacija pomoću analitičke metode plinske kromatografije / masene spektrometrije (GC/MS) smatrala se prihvatljivom.

Na temelju rezultata ispitivanja i izračuna koje je proveo CVMP, zaključeno je da razdoblje karencije od nula dana za meso i iznutrice svinja možda nije sigurno za potrošače jer je prva vremenska točka na kojoj su svi uzorci bili ispod najveće dopuštene količine rezidua (NDK) iznosila

12 sati. Stoga je za meso i iznutrice svinja preporučeno razdoblje karencije od 1 dana jer je time dosegnuta dovoljna granica sigurnosti.

Pilići

Pilići kao ciljna vrsta životinja odobreni su u Belgiji, Francuskoj, Mađarskoj i Poljskoj.

Kako bi potkrijepio predloženu usklađenu indikaciju za liječenje i metafilaksu nekrotičnog enteritisa prouzročenog bakterijom *Clostridium perfringens*, nositelj odobrenja predočio je podatke *in vitro* osjetljivosti, uključujući novije vlasničko ispitivanje iz 2016., klinička ispitivanja i podatke iz znanstvene literature.

Podaci *in vitro* iz objavljene literature i podaci ispitivanja koje je proveo nositelj odobrenja pokazali su da je distribucija MIK-a za linkomicin široka te da nije unimodalna. Primjerice, rezultati ispitivanja koje je proveo nositelj odobrenja 2016. na 92 europska izolata pokazali su raspon MIK-a od 0,5 µg/ml do >256 µg/ml i tromodalnu distribuciju MIK-a za linkomicin protiv *C. perfringens* (vrhovi na 1 µg/ml, 8 µg/ml i >256 µg/ml), s tim da je većina izolata izvan populacije prividno divljeg tipa. To je slično onome što je opaženo u većine prijašnjih ispitivanja. Zaključeno je da se obrazac osjetljivosti bakterije *C. perfringens* na linkomicin nije značajno promijenio u proteklih 25 godina. Međutim, nije bilo definitivnog dokaza da sojevi *C. perfringens* s visokim MIK-ovima za linkomicin mogu biti klinički rezistentni. Zapravo, postojao je dokaz – iako iz modela supkliničke infekcije, da vrijednosti MIK-a iznad onih za populaciju prividno divljeg tipa nisu nužno u korelaciji s nedostatkom kliničke učinkovitosti linkomicina (Lanckriet *et al.*, 2010)². Možda se radi o tome da lokalne crijevne koncentracije linkomicina premašuju MIK izolata koji nisu divljeg tipa.

U ispitivanju titracije doza istraživao se terapijski učinak različitih razina linkomicina primijenjenog u vodi za piće protiv nekrotičnog enteritisa u tovnih pilića u simuliranim prirodnim uvjetima. Izračunato je da je koncentracija od 16,9 mg/l minimalna doza kojom će se postići maksimalni učinak; to odgovara izračunatoj dozi od 3,9 mg/kg tjelesne težine. Doza od 3,9 mg/kg tjelesne težine ispitivana je u dva druga slično ustrojena ispitivanja u simuliranim prirodnim uvjetima. Oba ispitivanja uključila su 1116 pilića koji su podijeljeni u liječenu skupinu i negativnu kontrolnu skupinu. U oba ispitivanja uočene su značajne razlike u stopama smrtnosti između pilića liječenih linkomicinom (0 % i 0,7 %) i negativne kontrolne skupine (14 % i 7,5 %). Iako su ispitivanja provedena u SAD-u tijekom 1980.-ih, a ni za jedno od dva ispitivanja nisu poznati MIK-ovi izolata odgovornih za nekrotični enteritis, nositelj odobrenja odredio je MIK-ove za isolate *C. perfringens* dobivene iz pilića u SAD-u tijekom 1990.-ih. Prilikom usporedbe s novijim EU izolatima (2011. – 2016.), distribucije MIK-ova su slične, tromodalne s vrhovima koji su se razlikovali za najviše jedno dvostruko razrjeđivanje. Za takve podatke smatralo se da podupiru ekstrapolaciju podataka dobivenih u prethodno spomenutim ispitivanjima provedenima u SAD-u tijekom 1980.-ih na podatke o sadašnjoj situaciji u Europskoj uniji.

Kao zaključak, uzevši u obzir da se obrazac osjetljivosti *C. perfringens* na linkomicin nije značajno promijenio u proteklih 25 godina, da nema definitivne korelacije između MIK-ova i kliničke djelotvornosti te u kontekstu ovog postupka, CVMP je smatrao da je indikacija odgovarajuće opravdana i da stoga pilići mogu ostati ciljna vrsta.

Za piliće, postojeća odobrena doza i doza prema usklađenom prijedlogu iznosi 3 – 6 mg linkomicina po kg tjelesne težine dnevno tijekom 7 uzastopnih dana. To se činilo u skladu s doziranjem procijenjenim u dostavljenim ispitivanjima, međutim, dvostruki raspon doza bez jasnih uputa korisniku o tome kada primijeniti lijek u višem ili nižem rasponu, smatrao se zbunjujućim. Poželjnim se smatralo navesti jedinstvenu (optimalnu) dozu; na temelju dostupnih podataka i uzimajući u obzir varijabilnost unosa vode te stoga doze koju liječene životinje prime ingestijom, predložena je

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

doza od 5 mg linkomicina po kg tjelesne težine tijekom 7 dana. To je premašilo minimalnu učinkovitu dozu (3,9 mg/kg) koja je utvrđena u ispitivanju procjene doze i bilo je unutar ispitivanog raspona u ispitivanjima potvrde doze i sigurnosnim ispitivanjima primjene u ciljnih životinja. CVMP je priznao teškoće s određivanjem jedinstvene doze i složio se da je prijedlog doze od 5 mg linkomicina po kg tjelesne težine tijekom 7 dana prihvatljiv, iako je donekle proizvoljno izabran. Minimalna učinkovita doza bila bi približno 4 mg/kg po kg tjelesne težine i izbor ove doze rezultirao bi maksimalnim terapijskim indeksom. Međutim, uzimajući u obzir varijabilnost unosa djelatne tvari koja može biti posljedica doziranja putem vode za piće te dobar sigurnosni profil linkomicina, doza veća od minimalne učinkovite doze smatrala se opravdanom.

Osim toga, tekst dijela 4.9 „Količine koje se primjenjuju i put primjene” sažetka opisa svojstava VMP-a bio je opsežno modificiran, s glavnim ciljem da se postigne veća jasnoća.

S obzirom na određivanje razdoblja karencije, s Lincocinom nisu u pilića provedena ispitivanja deplecije rezidua upotrebom suvremene (HPLC) metode testiranja. Postoje starija ispitivanja koja su provedena primjenom mikrobioloških metoda i pokazuju da razdoblje karencije od nula dana može biti odgovarajuće; međutim, za ta se ispitivanja ne smatra da su provedena po sadašnjim standardima.

Suvremeno ispitivanje deplecije rezidua provedeno je s topljivim praškom koji sadrži kombinaciju linkomicina i spektinomicina, a doza linkomicina koja je primijenjena bila je otprilike 3 do 5 puta viša od preporučene doze Lincocina. Rezidui u tkivima izmjereni su u kompozitnim uzorcima uzetim od 4 pilića 0, 2 i 7 dana nakon završenog liječenja. Dva dana nakon završetka liječenja, svi rezidui u jetri, bubregu i mišićima bili su ispod NDK-a. Jedan od tri kompozitna uzorka mišića imao je rezidue neznatno iznad NDK-a (57 µg/kg naspram 50 µg/kg). Na temelju opaženog obrasca deplecije pokazalo se da je petodnevno razdoblje karencije odgovarajuće za kombinirani lijek.

CVMP je napomenuo da bi bilo poželjno provesti ispitivanje deplecije rezidua primjenjujući samo Lincocin (ili bioekvivalentan lijek). Međutim, u svjetlu činjenice da je u opisanom ispitivanju doza linkomicina bila nekoliko puta viša od preporučene doze Lincocina, a trajanje liječenja bilo je slično, smatralo se da to ispitivanje pruža prilično konzervativan rezultat iako mogućnost farmakokinetičkih interakcija između linkomicina i spektinomicina nije bila opisana. Zbog toga se prethodno spomenuto ispitivanje može prihvatiti za određivanje razdoblja karencije za meso i iznutrica pilića prilikom primjene Lincocina.

Stoga, smatralo se da se predloženo razdoblje karencije od 5 dana može uzeti kao razdoblje sigurno za preporučeni režim doziranja od 5 mg linkomicina po kg tjelesne težine na dan tijekom 7 dana. Osim toga, starija ispitivanja provedena s Lincocinom u pilića, a u kojima se mjerenje rezidua provodilo mikrobiološkom metodom, daju dodatnu sigurnost da je karencija od 5 dana sigurna za potrošače.

Za kokoši nesilice nema podataka koji bi potkrijepili razdoblje karencije za jaja; stoga upotreba lijeka ne smije biti odobrena u peradi čija su jaja namijenjena za konzumaciju.

3. Procjena koristi i rizika

Uvod

Ova procjena koristi i rizika provedena je u kontekstu članka 34. Direktive 2001/82/EZ koji u sadašnjem postupku ima svrhu postići usklađenost uvjeta odobrenja za VMP Lincocin i pridružena imena unutar EU-a. Arbitražni postupak rezultira potpunom usklađenošću informacija o lijeku. Ova procjena usredotočena je na pitanja povezana s usklađivanjem koja mogu promijeniti omjer koristi i rizika.

Lincocin je prašak za oralnu otopinu koji sadrži 400 mg linkomicina po gramu lijeka. Djelatna tvar linkomicin je linkozamidni antibiotik, a proizvodi ga *Streptomyces lincolnensis*. To je bakteriostatik, a djeluje prvenstveno protiv gram-pozitivnih bakterija (aerobnih i anaerobnih), gram-negativnih anaerobnih bakterija i mikoplazmi.

Procjena koristi

Na temelju dostavljenih podataka, moguće je potkrijepiti sljedeće indikacije za Lincocin i pridružena imena:

Svinje:

Liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Pilići:

Liječenje i metafilaksa nekrotičnog enteritisa prouzročenog bakterijom *Clostridium perfringens*.

Svinje

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *Mycoplasma hyopneumoniae*, nositelj odobrenja dostavio je podatke *in vitro* osjetljivosti, uključujući novije vlasničko ispitivanje te kliničke podatke i podatke ispitivanja na terenu.

Unatoč tome što ne postoje standardizirani postupci za testiranje vrijednosti MIK-a antimikrobnih agensa protiv mikoplazmi i kliničke prijelomne točke, na temelju dostavljenih podataka za MIK može se zaključiti da se u proteklih 20 – 25 godina obrazac osjetljivosti bakterije *M. hyopneumoniae* na linkomicin nije značajno promijenio.

Dostavljeni klinički podaci dokazali su da je Lincocin učinkovit u liječenju i metafilaksi nekrotičnog enteritisa prouzročenog bakterijom *M. hyopneumoniae* pri dozi od 10 mg linkomicina po kg tjelesne težine tijekom 21 uzastopnog dana.

Omjer koristi i rizika prilikom primjene Lincocina protiv dizenterije u svinja prouzročene *B. hyodysenteriae* smatra se negativnim zbog razvoje stečene rezistencije i visoke nesigurnosti o njezinom utjecaju u smislu djelotvornosti *in vivo*. Indikacija protiv dizenterije u svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* nije se mogla zadržati te je uklonjena.

Pilići

Kako bi potkrijepio predloženu usklađenu indikaciju za liječenje i metafilaksu nekrotičnog enteritisa prouzročenog bakterijom *Clostridium perfringens*, nositelj odobrenja predočio je podatke *in vitro* osjetljivosti, uključujući novije vlasničko ispitivanje iz 2016., klinička ispitivanja i podatke iz znanstvene literature.

Podaci *in vitro* iz objavljene literature i ispitivanja koje je proveo nositelj odobrenja pokazali su da je distribucija MIK-a za linkomicin široka te nije unimodalna. Zaključeno je da se obrazac osjetljivosti *C. perfringens* na linkomicin nije značajno promijenio u proteklih 25 godina. Međutim, nije bilo definitivnog dokaza da sojevi *C. perfringens* s visokim MIK-ovima za linkomicin mogu biti klinički rezistentni.

Dostavljeni klinički podaci dokazali su da je Lincocin učinkovit u liječenju i metafilaksi nekrotičnog enteritisa prouzročenog bakterijom *C. perfringens* pri dozi od 5 mg linkomicina po kg tjelesne težine tijekom 7 uzastopnih dana.

Procjena rizika

Budući da CVMP nije predložio veće režime doziranja, a indikacije nisu proširene u odnosu na one odobrene u većini sažetaka opisa svojstava VMP-a, procjena sigurnosti ciljnih vrsta životinja i sigurnost potrošača nisu predstavljale nova sigurnosna pitanja. Usklađena upozorenja i mjere opreza predloženi u informacijama o VMP-u, smatrali su se odgovarajućim jamstvom sigurnosti korisnika VMP-a.

S obzirom na rezultate dostavljene za ispitivanje delecije rezidua i izračune koje je proveo CVMP, preporučuje se karenција od 1 dana.

Na temelju dostavljene dokumentacije, predloženo razdoblje karenције od 5 dana za meso i iznutrice pilića smatra se sigurnim za potrošače. Budući da nema podataka koji bi potkrijepili razdoblje karencije u kokoši nesilica, upotreba lijeka ne smije biti odobrena u peradi čija su jaja namijenjena za konzumaciju.

Mogući rizik za okoliš nije se smatrao dijelom ovog arbitražnog postupka. Međutim, kako dozni režimi i indikacije nisu prošireni, izloženost okoliša djelatnoj tvari nije povećana.

Rizici povezani s primjenom Lincocina i pridruženim imenima jesu oni koji se općenito pripisuju antimikrobnim lijekovima koji se primjenjuju u životinja namijenjenih za proizvodnju hrane, tj. razvoj antimikrobne rezistencije u ciljnoj bakteriji, širenje rezistentne bakterije / faktori rezistencije itd.

Iako ti rizici nisu bili nedvosmisleno procijenjeni, postoji stvarna mogućnost utjecaja na ljudsko zdravlje zbog križne rezistencije na klindamicin i druge tvari iz skupine makrolida, linkozamida i streptogramina. Ljudske i životinjske bakterije imaju iste determinante rezistencije. Rezistencija može biti izravni razlog za zabrinutost kada utječe na zoonotske patogene kao što su *Campylobacter* i *Enterococcus*, a može se vodoravno prenijeti na ljudske patogene putem mobilnih genetskih elemenata. Makrolidni, linkozamidni i streptograminski antimikrobni lijekovi na popisu su Svjetske zdravstvene organizacije (2017.)³ kao kritično važni za liječenje određenih zoonotskih infekcija u ljudi (kao što su infekcije prouzročene bakterijom *Campylobacter*).

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Potencijalni rizik od razvoja rezistencije, koji može utjecati na djelotvornost lijeka te ukupno zdravlje životinja i ljudi, ograničen je:

- ograničavanjem indikacija na one koje su odgovarajuće potvrđene podacima o djelotvornosti;
- uključivanjem informacija o statusu rezistencije i upozorenja o racionalnoj primjeni s obzirom na rezistenciju u sažetak opisa svojstava VMP-a u dijelove 4.4 „Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja”, 4.5 (i.) „Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama” i 5.1 „Farmakodinamička svojstva”.
- Revidirani usklađeni sažetak opisa svojstava za Lincocin sadrži informacije koje su potrebne da se osigura njegova sigurna i učinkovita primjena.

Procjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Pokazalo se da je Lincocin djelotvoran za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *M. hyopneumoniae* u svinja.

Pokazalo se također da je Lincocin djelotvoran za liječenje i metafilaksu nekrotičnog enteritisa prouzročenog bakterijom *C. perfringens* pilića.

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

Rizici za korisnike smatraju se malim, a u informacije o VMP-u uključene su odgovarajuće informacije kako bi se zajamčila sigurnost primjene za korisnike.

Određena su zadovoljavajuća razdoblja karencije kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Razmotrivši razloge arbitražnog postupka i podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, CVMP je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan za primjenu u svinja i pilića uz predložene promjene u informacijama o VMP-u.

Razlozi za izmjenu sažetaka opisa svojstava, označavanja i uputa o VMP-u

Budući da:

- opseg arbitražnog postupka odnosi se na usklađivanje sažetaka opisa svojstava, označivanje i upute o VMP-u;
- CVMP je ocijenio sažetak opisa svojstava, označivanje i uputu o VMP-u koje predlaže nositelj odobrenja i razmotrio sve dostavljene podatke;

CVMP preporučuje izmjenu i dopunu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za Lincocin i pridružene nazive kao što je navedeno u Prilogu I., za koji su sažetak opisa svojstava, označivanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Dodatak III

Sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Lincocin 400 mg/g prašak za primjenu u vodi za piće

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar:

Linkomicin (u obliku linkomicin hidroklorida) 400 mg/g

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za primjenu u vodi za piće.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Svinje i kokoši

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Svinje

Liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije uzrokovane s *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Prije upotrebe proizvoda u grupi se mora utvrditi prisutnost bolesti.

Kokoši

Liječenje i metafilaksa nekrotičnog enteritisa uzrokovanog s *Clostridium perfringens*.

Prije upotrebe proizvoda u grupi se mora utvrditi prisutnost bolesti.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju poznate preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

Ne primjenjujte i onemogućite pristup vodi, koja sadrži linkomicin, kunićima, hrčcima, zamorčadi činčilama, konjima ili preživačima, jer to može rezultirati teškim gastrointestinalnim poremećajem.

Ne primjenjivati u slučaju poznate rezistencije na linkozamide.

Ne primjenjivati u slučaju jetrene disfunkcije.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Na unos vode za piće s veterinarsko medicinskim proizvodom može utjecati težina bolesti. U slučaju nedovoljnog unosa vode, svinje treba liječiti parenteralno.

Osjetljivost *Mycoplasma hyopneumoniae* na antimikrobne tvari teško je testirati *in vitro* zbog tehničkih ograničenja. Dodatno, postoji i nedostatak kliničkih graničnih koncentracija za *M. hyopneumoniae* and *C. perfringens*. Gdje je moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama koje se odnose na odgovor enzootske pneumonije/nekrotičnog enteritisa na liječenje s linkomicinom.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjena veterinarsko – medicinskog proizvoda trebala bi se prije svega temeljiti na identifikaciji ciljnog patogena te na testu osjetljivosti bakterije izolirane od životinja. Međutim, također pogledajte tekst pod odjeljkom 4.4. Kad se primjenjuje veterinarsko medicinski proizvod u obzir treba uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice.

Primjena veterinarsko medicinskog proizvoda koja odstupa od uputa danih u sažetku opisa svojstava može povećati prevalenciju bakterijske rezistencije na linkomicin te može smanjiti učinkovitost liječenja s ostalim linkozamidima, makrolidima i streptograminom B zbog moguće križne rezistencije. ponovnu ili produženu primjenu treba izbjegavati poboljšanjem upravljanja farmom i higijenskom praksom.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Ovaj proizvod sadrži linkomicin i laktozu monohidrat, od kojih oba mogu izazvati alergijske reakcije kod nekih osoba. Osobe s poznatom preosjetljivošću na linkomicin, ili bilo koji drugi linkozamid, ili na laktozu monohidrat, trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko medicinskim proizvodom.

Treba poduzeti mjere kako se ne bi podizala i udisala prašina.

Treba izbjegavati kontakt s kožom i očima.

Kod rukovanja i miješanja proizvoda treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od odobrenih maski protiv prašine (ili jednokratni respirator polumaska, sukladan europskoj normi EN149 ili višekratni respirator EN 140 s filterom EN 143), rukavica i zaštitnih naočala. Ako se nakon izlaganja razviju dišni simptomi potražite savjet liječnika i pokažite mu ovo upozorenje.

U slučaju nehotičnog izlaganja kože, očiju ili sluznica, zahvaćena područja temeljito isperite većom količinom vode. Ako se nakon izlaganja pojave simptomi poput kožnog osipa ili trajnog nadražaja očiju, odmah zatražite savjet liječnika i pokažite mu upute o VMP-u ili etiketu.

Odmah nakon primjene operite ruke i bilo koji dio izložene kože sapunom i vodom.

Nemojte jesti, piti ili pušiti tijekom rukovanja proizvodom.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

U rijetkim slučajevima svinje kojima je dana voda s linkomicinom mogu dobiti proljev/mekani izmet i/ili blago oticanje anusa unutar prva 2 dana od početka liječenja. U rijetkim slučajevima neke svinje mogu imati crvenilo kože i blago razdražljivo ponašanje. Ova stanja obično prolaze sama od sebe unutar 5-8 dana, bez prekida liječenja linkomicinom. Alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti javljaju se u rijetkim slučajevima.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 liječenih životinja pokazuje nuspojave)
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 liječenih životinja)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1.000 liječenih životinja)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10.000 liječenih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijski pokusi na štakorima nisu pružili nikakav dokaz teratogenih učinaka, iako je zabilježena fetotoksičnost. Sigurnost veterinarsko medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja u ciljnih vrsta. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Može postojati antagonizam između linkomicina i makrolida kao što je eritromicin i ostalih baktericidnih antibiotika; istodobna primjena se stoga ne preporučuje zbog konkurentnog vezanja na 50S ribosomalnu podjedinicu bakterijske stanice.

Bioraspoloživost linkomicina može se smanjiti u prisustvu želučanih antacida ili aktivnog ugljena, pektina ili kaolina.

Linkomicin može potencirati neuromuskularni učinak anestetika i miorelaksansa.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Za primjenu u vodi za piće.

Upute za doziranje i preporučene doze:

Kako bi osigurali pravilno doziranje, potrebno je odrediti tjelesnu masu što je preciznije moguće da bi se izbjeglo subdoziranje.

Unos vode s veterinarsko medicinskim proizvodom ovisi o fiziološkom i kliničkom stanju životinja.

Kako bi dobile ispravnu dozu, koncentracija linkomicina mora se prilagoditi u skladu s tim.

Unos vode treba često nadzirati.

Voda s veterinarsko medicinskim proizvodom treba životinjama biti jedini izvor vode za piće tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Po završetku razdoblja liječenja, potrebno je sustav za opskrbu vodom očistiti na odgovarajući način, kako bi se izbjegao unos subterapijskih količina djelatne tvari.

Doziranje:

Svinje:

Enzootska pneumonija: 10 mg linkomicina po kg tjelesne mase (što odgovara 25 mg proizvoda po kg tjelesne mase) kroz 21 uzastopni dan.

Kokoši:

Nekrotični enteritis: 5 mg linkomicina po kg tjelesne mase (što odgovara 12.5 mg proizvoda po kg tjelesne mase) kroz 7 uzastopnih dana.

Koncentracija koja će se koristiti ovisi o stvarnoj tjelesnoj masi i potrošnji vode od strane životinja i može se izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doziranje (mg proizvoda po kg tjelesne mase na dan)}}{\text{Prosječna tjelesna masa (kg) životinja koje će se liječiti}} \times \text{Prosječni dnevni unos vode za piće (l/životinji)} = \frac{\text{mg proizvoda po litri vode za piće}}$$

Ako se koristi dio pakiranja preporučuje se korištenje odgovarajuće kalibrirane opreme za vaganje. Dnevna količina mora se dodati u vodu za piće tako da se sva količina veterinarsko medicinskog proizvoda potroši unutar 24 sata. Ne smije biti dostupan nikakav drugi izvor vode za piće.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Doze veće od 10 mg linkomicina po kilogramu tjelesne težine mogu uzrokovati proljev i mekani izmet kod svinja.

U slučaju nehotičnog predoziranja liječenje se mora prekinuti i ponovno započeti u preporučenoj razini doze.

Nema specifičnog antidota (protuotrova), liječenje je simptomatsko.

4.11 Karencija

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 1 dan

Kokoši:

Meso i jestive iznutrice: 5 dana

Nije odobreno za primjenu u kokoši nesilica koje nesu konzumna jaja za ljudsku upotrebu

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibiotici za sustavnu primjenu; linkozamidi.

ATCvet kod: QJ01FF02

5.1 Farmakodinamička svojstva

Linkomicin je linkozamidni antibiotik dobiven od *Streptomyces lincolnensis* koji inhibira sintezu proteina. Linkomicin se veže na 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma blizu centra peptidil transferaze i ometa proces produživanja peptidnog lanca tako što uzrokuje preuranjeno odvajanje peptidil-tRNA od ribosoma.

Linkomicin djeluje protiv nekih gram-pozitivnih bakterija (*Clostridium perfringens*) i mikoplazmi (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

I dok se linkozamidi općenito smatraju bakteriostatskim tvarima, djelotvornost ovisi o osjetljivosti organizama i koncentraciji antibiotika. Linkomicin može biti ili baktericidan ili bakteriostatski.

Rezistencija na linkomicin se često prenosi plazmidima nošenim faktorima (*erm* geni) za kodiranje izmjena mjesta vezanja na ribosomima pomoću metilaze i često dovodi do križne rezistencije na druge antimikrobne tvari iz skupine makrolida, linkozamida i streptogramina. Međutim, najčešći mehanizam u mikoplazmama je izmjena mjesta vezanja putem mutacija (kromosomalna rezistencija). Također je opisana rezistencija na linkomicin posredovana efluksnim pumpama, ili inaktivacijskim enzimima. Česta je kompletna križna rezistencija između linkomicina i klindamicina.

5.2 Farmakokinetički podaci

U svinja, linkomicin se brzo resorbira nakon oralne primjene. Jednokratna oralna primjena linkomicin hidroklorida, u razinama doze od približno 22, 55 i 100 mg/kg tjelesne mase u svinja, rezultirala je razinama linkomicina u serumu ovisnim o dozi, detektiranim 24-36 sati nakon primjene. Vršne razine u serumu uočene su 4 sata nakon doziranja. Slični rezultati uočeni su nakon jednokratne oralne doze od 4,4 i 11,0 mg/kg tjelesne mase u svinja. Razine su se mogle detektirati od 12 do 16 sati, s pojavom vršnih koncentracija nakon 4 sata. Jednokratna oralna doza od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjena je svinjama kako bi se odredila bioraspoloživost. Utvrđeno je da je oralna resorpcija linkomicina 53% +/- 19%.

Ponovno doziranje kod svinja s dnevnim oralnim dozama od 22 mg linkomicina/kg tjelesne mase kroz 3 dana ne ukazuje na nakupljanje linkomicina u ove vrste, bez detektibilnih razina antibiotika u serumu 24 sata nakon primjene.

Nakon prolaska crijeвне barijere, linkomicin se na široko raspoređuje u sva tkiva, posebno u pluća i zglobove šupljine; volumen raspodjele je otprilike 1 L. Eliminacijski poluživot linkomicina veći je od 3 sata. Približno 50% linkomicina se metabolizira u jetri. Linkomicin prolazi enterohepatičnu cirkulaciju. Linkomicin se izlučuje nepromijenjen ili u obliku različitih metabolita u žuči i mokraći. Visoke koncentracije djelatnog oblika zamijećene su u crijevima.

Kokošima je primijenjen linkomicin hidroklorid u vodi za piće u razini od približno 34 mg/litri (5,1-6,6 mg/kg tjelesne mase) kroz sedam dana. Metaboliti čine više od 75% od ukupnih rezidua u jetri. Nemetabolizirani linkomicin opada pri malo bržem poluživotu ($t_{1/2}$ = 5,8 sati) u odnosu na ukupne rezidue. Linkomicin i jedan nepoznati metabolit sačinjavaju >50% mišićnih rezidua tijekom nultih sati. Ekskreti su tijekom liječenja uglavnom sadržavali nemetabolizirani linkomicin (60-85%).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Koloidna bezvodna silika
Laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Ne miješati s bilo kojim drugim veterinarsko-medicinskim proizvodom.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 5 godina.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: odmah upotrijebiti.
Rok valjanosti poslije razrjeđenja ili rekonstitucije prema uputi: 24 sata.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 150 g ili 1,5 kg praška za upotrebu u vodi za piće s poklopcem od polietilena niske gustoće (LDPE).

Veličina pakovanja:
Bočica od 150 g
Boca od 1,5 kg

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na razini države.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na razini države.

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Ispuniti na razini države.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ispuniti na razini države.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Uvjeti distribucije: veterinarsko medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Uvjeti primjene: primjena pod kontrolom ili izravnom odgovornošću veterinara.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

Boce koje sadrže 150 g ili 1.5 kg

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Lincocin 400 mg/g prašak za primjenu u vodi za piće
Linkomicin (u obliku linkomicin hidroklorida)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaki gram sadrži 400 mg linkomicina (u obliku linkomicin hidroklorida)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za primjenu u vodi za piće

4. VELIČINA PAKOVANJA

150 g
1,5 kg

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje i kokoši

6. INDIKACIJA(E)

Pročitati uputu o VMP prije primjene

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA

Karencija:

Svinje: meso i jestive iznutrice: 1 dan.

Kokoši: meso i jestive iznutrice: 5 dana.

Nije odobreno za primjenu u kokoši nesilica koje nesu konzumna jaja za ljudsku upotrebu.

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}: MMM/GG

Jednom otvoren odmah upotrijebiti.

Jednom razrijeđen ili rekonstituiran u skladu s uputama: upotrijebiti unutar 24 sata.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Nema

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO

Samo za primjenu na životinjama.

Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

Ispuniti na razini države

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na razini države

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}:

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP:

Lincocin 400 mg/g prašak za primjenu u vodi za piće

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet <i>proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet >:
Ispuniti na razini države

Nositelj odobrenja za proizvodnju odgovoran za puštanje serije u promet:
Ispuniti na razini države

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Lincocin 400 mg/g prašak za primjenu u vodi za piće
Linkomicin

3. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

1 g sadrži:
Linkomicin (u obliku linkomicin hidroklorida) 400 mg

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. INDIKACIJE

Svinje
Za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije uzrokovane s *Mycoplasma hyopneumoniae*.
Prije upotrebe proizvoda u grupi se mora utvrditi prisutnost bolesti.

Kokoši
Za liječenje i metafilaksu nekrotičnog enteritisa uzrokovanog s *Clostridium perfringens*.
Prije upotrebe proizvoda u grupi se mora utvrditi prisutnost bolesti.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučaju poznate preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.
Ne primjenjujte i onemogućite pristup vodi koja sadrži linkomicin, kunićima, hrčcima, zamorčadi, činčilama, konjima ili preživačima, jer to može rezultirati teškim gastrointestinalnim poremećajem.
Ne primjenjivati u slučajevima poznate rezistencije na linkozamide.
Ne primjenjivati u slučajevima jetrene disfunkcije.

6. NUSPOJAVE

U rijetkim slučajevima, svinje kojima je dana voda s linkomicinom mogu dobiti proljev/mekani izmet i/ili blago oticanje anusa unutar prva 2 dana od početka liječenja. U rijetkim slučajevima neke svinje mogu imati crvenilo kože i blago razdražljivo ponašanje. Ova stanja obično prolaze sama od sebe unutar 5-8 dana, bez prekida liječenja linkomicinom.
Alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti javljaju se u rijetkim slučajevima.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 liječenih životinja pokazuje nuspojave)
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 liječenih životinja)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1.000 liječenih životinja)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10.000 liječenih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu ili nuspojave koje nisu već opisane u uputi o VMP, ili mislite da veterinarsko medicinski proizvod nije djelovao, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje i kokoši.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu u vodi za piće.

Upute za doziranje i preporučene doze:

Kako bi osigurali pravilno doziranje, potrebno je odrediti tjelesnu masu što je preciznije moguće da bi se izbjeglo subdoziranje.

Unos vode s veterinarsko medicinskim proizvodom ovisi o fiziološkom i kliničkom stanju životinja.

Kako bi dobile ispravnu dozu, koncentracija linkomicina mora se prilagoditi u skladu s tim.

Unos vode treba često nadzirati.

Voda s veterinarsko medicinskim proizvodom treba životinjama biti jedini izvor vode za piće tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Po završetku razdoblja liječenja, potrebno je sustav za opskrbu vodom očistiti na odgovarajući način, kako bi se izbjegao unos subterapijskih količina djelatne tvari.

Doziranje:

Svinje:

Enzootska pneumonija: 10 mg linkomicina po kg tjelesne mase (što odgovara 25 mg proizvoda po kg tjelesne mase) kroz 21 uzastopni dan.

Kokoši:

Nekrotični enteritis: 5 mg linkomicina po kg tjelesne mase (što odgovara 12,5 mg proizvoda po kg tjelesne mase) kroz 7 uzastopnih dana.

Koncentracija koja će se koristiti ovisi o stvarnoj tjelesnoj masi i potrošnji vode od strane životinja i može se izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doziranje (mg proizvoda po kg tjelesne mase na dan)}}{\text{Prosječni dnevni unos vode za piće (litre/životinji)}} \times \text{prosječna tjelesna masa (kg) životinja koje će se liječiti} = \frac{\text{mg proizvoda po litri vode za piće}}$$

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Ako se koristi dio pakiranja preporučuje se korištenje odgovarajuće kalibrirane opreme za vaganje. Dnevna količina mora se dodati u vodu za piće tako da se sva količina veterinarsko medicinskog proizvoda potroši unutar 24 sata. Svaka 24 sata treba pripremati svježu vodu za piće s veterinarsko medicinskim proizvodom. Ne smije biti dostupan nikakav drugi izvor vode za piće.

10. KARENCIJA

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 1 dan.

Kokoši:

Meso i jestive iznutrice: 5 dana.

Nije odobreno za primjenu u kokoši nesilica koje nesu konzumna jaja za ljudsku upotrebu.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi iza oznake EXP. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan tekućeg mjeseca.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti poslije razrjeđenja ili rekonstitucije prema uputi: 24 sata.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Na unos vode za piće s veterinarsko medicinskim proizvodom može utjecati težina bolesti. U slučaju nedovoljnog unosa vode, svinje treba liječiti parenteralno.

Osjetljivost *Mycoplasma hyopneumoniae* na antimikrobne tvari teško je testirati *in vitro* zbog tehničkih ograničenja. Dodatno, postoji nedostatak kliničkih graničnih vrijednosti za *M. hyopneumoniae* i *C. perfringens*. Gdje je moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama koje se odnose na odgovor enzootske pneumonije/nekrotičnog enteritisa na liječenje s linkomicinom.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjena veterinarsko – medicinskog proizvoda trebala bi se prije svega temeljiti na identifikaciji ciljnog patogena i testu osjetljivosti bakterije izolirane kod životinja. Međutim, također pogledajte tekst pod Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu.

Kad se primjenjuje veterinarsko medicinski proizvod u obzir treba uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice.

Primjena veterinarsko medicinskog proizvoda koja odstupa od uputa danih u sažetku opisa svojstava može povećati prevalenciju bakterijske rezistencije na linkomicin te može smanjiti učinkovitost liječenja s ostalima linkozamidima, makrolidima i streptograminom B zbog moguće križne rezistencije.

Ponovnu ili produženu primjenu treba izbjeći poboljšanjem upravljanja farmom i higijenskom praksom.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Ovaj proizvod sadrži linkomicin i laktozu monohidrat, od kojih oba mogu izazvati alergijske reakcije kod nekih osoba. Osobe s poznatom preosjetljivošću na linkomicin, ili bilo koji drugi linkozamid, ili na laktozu monohidrat, trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko medicinskim proizvodom.

Treba poduzeti mjere kako se ne bi podizala i udisala prašina.

Treba izbjegavati kontakt s kožom i očima.

Kod rukovanja i miješanja proizvoda treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od odobrenih maski protiv prašine (ili jednokratni respirator, polumaska sukladan europskoj normi EN149 ili višekratni respirator EN 140 s filterom EN 143), rukavica i zaštitnih naočala. Ako se nakon izlaganja razviju dišni simptomi potražite savjet liječnika i pokažite mu ovo upozorenje.

U slučaju nehotičnog izlaganja kože, očiju ili sluznica, zahvaćena područja temeljito isperite većom količinom vode. Ako se nakon izlaganja pojave simptomi poput kožnog osipa ili trajnog nadražaja očiju, odmah zatražite savjet liječnika i pokažite mu upute o VMP-u ili etiketu.

Odmah nakon primjene operite ruke i bilo koji dio izložene kože sapunom i vodom.

Nemojte jesti, piti ili pušiti tijekom rukovanja proizvodom.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijski pokusi na štakorima nisu pružili nikakav dokaz teratogenih učinaka, iako je zabilježena fetotoksičnost. Sigurnost veterinarsko medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja u ciljnih vrsta. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Može postojati antagonizam između linkomicina i makrolida kao što je eritromicin i ostalih baktericidnih antibiotika; istodobna primjena se stoga ne preporučuje zbog konkurentnog vezanja na 50S ribosomalnu podjedinicu bakterijske stanice.

Bioraspoloživost linkomicina može se smanjiti u prisustvu želučanih antacida ili aktivnog ugljena, pektina ili kaolina.

Linkomicin može potencirati neuromuskularni učinak anestetika i miorelaksansa.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Doze veće od 10 mg linkomicina na kilograma tjelesne težine mogu uzrokovati proljev i mekani izmet kod svinja.

U slučaju nehotičnog predoziranja liječenje se mora prekinuti i ponovno započeti u preporučenoj razini doze.

Nema specifičnog antidota, liječenje je simptomatsko.

Inkompatibilnosti:

Ne miješati s bilo kojim drugim veterinarsko-medicinskim proizvodom.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Ispuniti na razini države.

15. OSTALE INFORMACIJE

Farmakodinamička svojstva

Linkomicin je linkozamidni antibiotik dobiven od *Streptomyces lincolnensis* koji inhibira sintezu proteina. Linkomicin se veže na 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma blizu centra peptidil transferaze i ometa proces produživanja peptidnog lanca tako što uzrokuje preuranjeno odvajanje peptidil-tRNA od ribosoma.

Linkomicin je djelatan protiv nekih gram-pozitivnih bakterija (*Clostridium perfringens*) i mikoplazmi (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

I dok se linkozamidi općenito smatraju bakteriostatskim tvarima, djelotvornost ovisi o osjetljivosti organizama i koncentraciji antibiotika. Linkomicin može biti ili baktericidan ili bakteriostatski. Rezistencija na linkomicin se često prenosi plazmidima nošenim faktorima (*erm* geni) za kodiranje izmjena mjesta vezanja na ribosomima pomoću metilaze i često dovodi do križne rezistencije na druge antimikrobne tvari iz skupine makrolida, linkozamida i streptogramina. Međutim, najčešći mehanizam u mikoplazmama je izmjena mjesta vezanje putem mutacija (kromosomalna rezistencija). Također je opisana rezistencija na linkomicin posredovana efluksnim pumpama, ili inaktivacijskim enzimima. Česta je kompletna križna rezistencija između linkomicina i klindamicina.

Farmakokinetički podaci

U **svinja**, linkomicin se brzo resorbira nakon oralne primjene. Jednokratna oralna primjena linkomicin hidroklorida, u razinama doze od približno 22, 55 i 100 mg/kg tjelesne mase u svinja, rezultirala je razinama linkomicina u serumu ovisnim o dozi, detektiranim 24-36 sati nakon primjene. Vršne razine u serumu uočene su 4 sata nakon doziranja. Slični rezultati uočeni su nakon jednokratne oralne doze od 4,4 i 11,0 mg/kg tjelesne mase u svinja. Razine su se mogle detektirati od 12 do 16 sati, s pojavom vršnih koncentracija nakon 4 sata. Jednokratna oralna doza od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjena je svinjama kako bi se odredila bioraspodjeljivost. Utvrđeno je da je oralna resorpcija linkomicina $53\% \pm 19\%$.

Ponovno doziranje kod svinja s dnevnim oralnim dozama od 22 mg linkomicina/kg tjelesne mase kroz 3 dana ne ukazuje na nakupljanje linkomicina u ove vrste, bez detektibilnih razina antibiotika u serumu 24 sata nakon primjene.

Nakon prolaska crijevne barijere, linkomicin se na široko raspoređuje u sva tkiva, posebno u pluća i zglobove šupljine; volumen raspodjele je otprilike 1 L. Eliminacijski poluživot linkomicina veći je od 3 sata. Približno 50% linkomicina se metabolizira u jetri. Linkomicin prolazi enterohepatičnu cirkulaciju. Linkomicin se izlučuje nepromijenjen ili u obliku različitih metabolita u žuči i mokraći. Visoke koncentracije djelatnog oblika zamijećene su u crijevima.

Kokošima je primijenjen linkomicin hidroklorid u vodi za piće u razini od približno 34 mg/litri (5,1-6,6 mg/kg tjelesne mase) kroz sedam dana. Metaboliti čine više od 75% od ukupnih rezidua u jetri. Nemetabolizirani linkomicin opada pri malo bržem poluživotu ($t_{1/2} = 5.8$ sati) u odnosu na ukupne rezidue. Linkomicin i jedan nepoznati metabolit sačinjavaju >50% mišićnih rezidua tijekom nultih sati. Ekskreti su tijekom liječenja uglavnom sadržavali nemetabolizirani linkomicin (60-85%).

Veličina pakovanja:

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 150 g ili 1,5 kg praška za upotrebu u vodi za piće s poklopcem od polietilena niske gustoće (LDPE).

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet.