

I melléklet

A készítmény neve, gyógyszerformája, hatáserőssége, a célállat fajok, az alkalmazás módja, a forgalomba hozatali engedély jogosultja tagállamonként.

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Belgium	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában)	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés, házityúk	Ivóvízben történő alkalmazásra
Dánia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Linkomicin-hidroklorid	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés,	Szájon át
Franciaország	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomicin-hidroklorid	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés, házityúk	Szájon át
Németország	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomicin-hidroklorid	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés	Szájon át
Magyarország	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomicin-hidroklorid	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés, házityúk	Ivóvízben történő alkalmazásra
Írország	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Linkomicin-hidroklorid	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés	Ivóvízben történő alkalmazásra
Lengyelország	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	Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában)	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés, házityúk	Ivóvízben történő alkalmazásra

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Egyesült Királyság	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Linkomicin	400 mg/g	Por szájon át adandó oldathoz	Sertés	Ivóvízben történő alkalmazásra

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Lincocin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A Lincocin belsőleges oldathoz való por, amely termékgrammonként 400 mg linkomicint tartalmaz. A hatóanyag, a linkomicin egy linkozamid antibiotikum és a *Streptomyces lincolnensis* termeli. A gyógyszer bakteriosztatikus és elsődlegesen Gram-pozitív baktériumok (aerob és anaerob), Gram-negatív anaerob baktériumok és mikoplazmák ellen hatásos.

2016. július 5-én az Európai Bizottság a 2001/82/EK irányelv 34. cikke szerinti beterjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökséghez a Lincocin és kapcsolódó nevek vonatkozásában. Az Európai Bizottság azért terjesztette be az ügyet, mert a tagállamok (EU/EGT) eltérő nemzeti döntéseket hoztak, ami eltéréseket eredményezett a Lincocin és kapcsolódó nevek (a továbbiakban Lincocin) terméktájékoztatójában.

A meglévő terméktájékoztató eltéréseinek főbb területei az alábbiakkal kapcsolatosak:

- Céllálatfajok
- Javallatok
- Adagolás
- Élelmezés-egészségügyi várakozási idők.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Sertés

A sertéseket már engedélyezték céllálatfajként a jelen beterjesztési eljárásban érintett, valamennyi készítmény esetében. A *Brachyspira hyodysenteriae* és/vagy egyéb, linkomicinre érzékeny baktériumok által okozott sertés dizentéria kezelésének és metafilaxisának javallatát illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja minimális inhibitor koncentráció (MIC) adatokat nyújtott be számos vizsgálatból (beleértve a közelmúltban, 2016-ban végzett, védett vizsgálatokat), klinikai vizsgálatokból és a tudományos szakirodalomból. Az *in vitro* érzékenységi adatokkal kapcsolatosan, bár nem létezik standardizált módszer a MIC meghatározására a *B. hyodysenteriae* ellen ható antibiotikumok esetében, kétségtelen volt, hogy az izolátumok többsége a nyilvánvaló vad típusú populáción kívül esik. A benyújtott klinikai adatok arra utaltak, hogy a Lincocin hatékony a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelésében, azonban a kérdéses vizsgálatokat az 1977-1993 közötti időszakban végezték, és a benyújtott klinikai vizsgálatok többségében nem határozták meg az izolátumok MIC értékeit. Ezért a *B. hyodysenteriae* magas *in vitro* rezisztenciaszintje súlyos bizonytalanságot képez a Lincocin klinikai hatékonyságával kapcsolatosan. Ezenfelül egy, a sertések vagy házityúkok számára szájon át alkalmazandó, linkomicin és spektinomicin kombinációját tartalmazó, összes állatgyógyászati készítményre vonatkozóan a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerint a közelmúltban lefolytatott beterjesztési eljárásban (EMA/V/A/110)¹ a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentériával kapcsolatos javallatokat nem támasztották alá kellőképpen, és törölni kell azokat a terméktájékoztatóból. Mivel a fent említett beterjesztési eljárásból (EMA/V/A/110)

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](#)

származó következtetések extrapolálhatók a jelenlegi eljárásra, a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy ezt az indikációt a Lincocin terméktájékoztatójából is törölni kell.

A *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelése és metafilaxisa javallatának alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, köztük egy közelmúltban végzett védett vizsgálatot, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat nyújtott be.

Meg kell jegyezni, hogy a mikoplazmák elleni antimikrobiális szerek MIC vizsgálatára nem létezik standardizált eljárás és nincs klinikai határérték sem, ami megnehezítette a különböző vizsgálatok eredményeinek összehasonlítását. Ennek ellenére a benyújtott MIC adatok alapján, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultja által 2016-ban végzett vizsgálatot, azt a következtetést lehet levonni, hogy a *Mycoplasma hyopneumoniae* érzékenységi mintázata a linkomicinnel szemben nem változott jelentős mértékben az utóbbi 20-25 évben.

A klinikai adatokkal kapcsolatosan, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott vizsgálatok közül sokat a linkomicin takarmányban alkalmazott formájával végeztek. Az oldható por és a premix forma közötti biológiai egyenértékűséget két vizsgálatban tanulmányozták, de nem tudták formálisan igazolni. Azonban, mivel a farmakokinetikai paraméterek az oldható por alkalmazása esetén magasabbak voltak, és általánosságban elismerik, hogy a takarmányban alkalmazott gyógyszerformákhoz képest az oldható por valószínűleg a hatóanyag jobb biohasznosulását eredményezi, a CVMP elfogadta, hogy a premix formával kapcsolatos klinikai eredményeket extrapolálni lehet az oldható porra. Úgy vélték, hogy egyes vizsgálatok, amelyekben a linkomicint takarmányban alkalmazták, igazolták a linkomicin terápiás és/vagy metafilaxiás hatását az enzootiás pneumónia ellen. Az ezekben a vizsgálatokban alkalmazott adag megfelelt a javasolt, 10 mg/testtömeg-kg-os adagnak. A forgalomba hozatali engedély jogosultja további adatokat is benyújtott egy vizsgálatból, amelyben a linkomicin hatásosságát tanulmányozták oldható porként, sertéseknél ivóvízben alkalmazva egy olyan gazdaságban, amelynek ismertén problémái adódtak az enzootiás pneumóniával. Összességében, az eljárás terjedelmét figyelembe véve a CVMP azon a véleményen volt, hogy a „*Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelése és metafilaxisa” javallatot megfelelően igazolták.

Ezenfelül a CVMP úgy vélte, hogy a következő figyelmeztetéssel szükséges kiegészíteni az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalójának 4.4 „Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan” pontját:

„A technikai korlátok miatt a *Mycoplasma hyopneumoniae* érzékenysége az antimikrobiális szerekkel szemben *in vitro* nehezen vizsgálható. Ezenfelül sem az *M. hyopneumoniae*, sem pedig a *C. perfringens* vonatkozásában nincsenek klinikai határértékek. Ahol lehetséges, a kezelésnek az enzootiás pneumónia/nekrotikus enteritisz linkomicin-kezelésre adott válaszával kapcsolatos, helyi (regionális, gazdasági szintű) epidemiológiai információkon kell alapulnia.”

A javallathoz tartozó adagolási rendet nem módosították, az naponta 10 mg linkomicin/testtömeg-kg maradt 21 egymást követő napig. Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalásában a 4.9 „Adagolás és alkalmazási mód” pontot ennek ellenére módosították, főként a pontosság növelése céljából.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási időt illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy kielégítő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtott be sertésekkel. A vizsgálatba bevont állatok száma (18 kasztrált hím és 18 nőstény) és azok testtömege (36,5-71 kg) megfelelő volt. Úgy vélték, hogy az alkalmazott adag (körülbelül 10 mg linkomicin/testtömeg-kg/nap ivóvízben alkalmazva) a linkomicinnek a készítmény esetében javasolt maximális mennyiségét képviselte. A levágási időpontokat (0 órával a 3 napos kezelés után, valamint 0, 6, 12 és 24 órával a 21 napos kezelés után) jól osztották el a javasolt nulla napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő alátámasztásához. A GC/MS analitikai módszer leírását és validálását megfelelőnek ítélték.

A vizsgálatból származó eredmények és a CVMP által végzett számítások alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a sertés hús és belsejének vonatkozásában a nulla napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem feltétlenül biztonságos a fogyasztók számára, mivel az első időpont, amikor az összes minta az arra vonatkozó maximális maradékanyag-határérték (MRL) alatt volt, 12 óra volt. Ezért a sertés hús és belsejének vonatkozásában 1 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt javasoltak, mivel ez elégséges biztonsági tűréshatárt nyújt.

Házityúk

A házityúkot célállatfajként Belgiumban, Franciaországban, Magyarországon és Lengyelországban engedélyezték.

A *Clostridium perfringens* által okozott nekrotikus enteritisz kezelésére és metafilaxisára vonatkozóan javasolt, harmonizált javallat alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, köztük egy közelmúltban, 2016-ban végzett, védett vizsgálatot, klinikai vizsgálatokat és a tudományos szakirodalomból származó adatokat mutatott be.

A publikált szakirodalomból és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának saját vizsgálatából származó *in vitro* adatok arra utaltak, hogy a linkomicin MIC értékének eloszlása széles és nem unimodális. Például a forgalomba hozatali engedély jogosultja által 2016-ban 92 európai izolátummal végzett vizsgálat eredményei alapján a MIC tartomány 0,5 µg/ml és >256 µg/ml között volt, és a linkomicin MIC eloszlása a *C. perfringens*-ellen trimodális volt (csúcsértékek 1 µg/ml-nél, 8 µg/ml-nél és >256 µg/ml-nél), az izolátumok többsége kívül esett a nyilvánvaló vad típusú populáción. Ez hasonló a korábbi vizsgálatok többségében megfigyelt eredményekhez. Arra a következtetésre jutottak, hogy a *C. perfringens* érzékenységi mintázata a linkomicinnel szemben nem változott jelentősen az elmúlt 25 évben. Azonban nem volt egyértelmű bizonyíték arra, hogy a linkomicinnel szemben magas MIC értéket mutató *C. perfringens* törzsek klinikailag rezisztensek lennének. Valóban, bizonyíték volt arra – bár csak egy szubklinikai fertőzéses modellből –, hogy a nyilvánvaló vad típusú populáció MIC értékeinél magasabb MIC nem feltétlenül mutat összefüggést a linkomicin klinikai hatékonyságának hiányával (Lanckriet *et al.*, 2010)². Az az eset állhat fenn, hogy a linkomicin helyi koncentrációja a bélben meghaladja a nem vad típusú izolátumok MIC értékét.

Egy dózismeghatározó vizsgálatban az ivóvízben alkalmazott linkomicin különböző szintjeinek terápiás hatását tanulmányozták a brojlereknél jelentkező nekrotikus enteritisz esetében szimulált természetes körülmények között. Úgy számoltak, hogy a 16,9 mg/l koncentráció volt az a minimális dózis, amely a maximális hatást fejtette ki; ez 3,9 mg/testtömeg-kg számított adagnak felel meg. A 3,9 mg/testtömeg-kg dózist két másik, hasonló elrendezésű vizsgálatban is tanulmányozták szimulált természetes körülmények között. Mindkét vizsgálatba 1116 madarat vontak be, amelyeket terápiás és negatív kontroll csoportokra osztottak. Mindkét vizsgálatban szignifikáns különbségeket állapítottak meg a mortalitási arányokban a linkomicinnel kezelt madarak (0%, illetve 0,7%) és a negatív kontrollok (14%, illetve 7,5%) között. Bár a vizsgálatokat az 1980-as években az Egyesült Államokban végezték, és a nekrotikus enteritiszért felelős izolátumok MIC értékei nem ismertek a vizsgálatok közül kettő esetében, a forgalomba hozatali engedély jogosultja meghatározta az Egyesült Államokban az 1990-es években a házityúkokból nyert *C. perfringens* izolátumok MIC értékeit. A frissebb EU izolátumokkal (2011-2016) való összehasonlítás alapján a MIC értékek eloszlása hasonló, trimodális, a csúcsértékek legfeljebb egy kétszeres hígítással térnek el. Így ezek az adatok alátámasztják a fent említett, az Egyesült Államokban az 1980-as években végzett vizsgálatokból származó eredmények extrapolációját a jelenlegi uniós helyzetre.

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

Összefoglalva, figyelembe véve, hogy a *C. perfringens* linkomicinnel szembeni érzékenységi mintázata nem változott jelentősen az utóbbi 25 évben, valamint a MIC értékek és a klinikai hatékonyság közötti, egyértelmű összefüggés hiányát, illetve a jelen eljárás kontextusában a CVMP úgy vélte, hogy a javallat megfelelően igazolt, és ezért a házityúkok megtarthatók célállatfajként.

A házityúkok esetében a jelenleg engedélyezett adag és a harmonizált javaslat 3-6 mg linkomicin/testtömeg-kg alkalmazása naponta 7 egymást követő napon keresztül. Úgy tűnt, hogy ez összhangban áll a benyújtott vizsgálatokkal; ugyanakkor félreérthetőnek tartották a kétszeres dózistartományt a végfelhasználónak szóló, világos útmutatás nélkül arra vonatkozóan, hogy mikor kell alkalmazni a készítményt a tartomány magasabb vagy alacsonyabb határértékén. Egyetlen (optimális) adagot tartottak kívánatosnak; a rendelkezésre álló adatok alapján és figyelembe véve a vízbevitel, és ezáltal a kezelt állatok által elfogyasztott adag változékonyságát, 5 mg linkomicin/testtömeg-kg adagot javasoltak 7 napon keresztül. Ez meghaladta a dózisértékelő vizsgálatban megállapított, minimális hatásos dózist (3,9 mg/kg), illetve a dózismegerősítő és a célállatfajok biztonságát értékelő vizsgálatokban tanulmányozott tartományon belül volt. A CVMP elismerte az egyetlen dózis meghatározásában rejlő nehézségeket, és egyetértett abban, hogy – bár némileg önkényesen választották ki – az 5 mg linkomicin/testtömeg-kg adag 7 napig alkalmazva elfogadható. A minimális hatásos dózis látszólag körülbelül 4 mg/testtömeg-kg lenne, és ennek az adagnak a választása maximális terápiás indexet eredményezne. Azonban a hatóanyag-bevitel változékonysága miatt, amely az ivóvízben történő adagolásból eredhet, valamint a linkomicin jó biztonságossági profilja alapján a minimális hatásos dózisonál magasabb adagot tartottak indokoltnak.

Ezenfelül az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalásában a 4.9 „Adagolás és alkalmazási mód” pont szövegét jelentősen módosították, főként a pontosság növelése céljából.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását illetően, házityúkok esetében nem végeztek maradékanyag-kiürülési vizsgálatokat a Lincocin-nel modern (HPLC) vizsgálati módszer használatával. Régebbi, mikrobiológiai módszereket alkalmazó vizsgálatok állnak rendelkezésre és arra utalnak, hogy a nulla napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő megfelelő lehet; azonban úgy vélik, hogy ezeket a vizsgálatokat nem a jelenlegi standardoknak megfelelően végezték.

Egy korszerű maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be a linkomicin és spektinomicin kombinációját tartalmazó oldható porra vonatkozóan, és a linkomicin beadott dózisa körülbelül 3-5-ször magasabb volt, mint a Lincocin javasolt adagja. A szöveti maradékanyag-szinteket négy madárból származó, összetett mintákban mérték 0, 2 és 7 nappal a kezelés befejezését követően. A kezelés befejezése után 2 nappal a májban, vesében és izomban található maradékanyagok szintje a maradékanyag-határérték (MRL) alá esett. A három összetett izomminta közül egy esetében a maradékanyagok kevéssel meghaladták a maradékanyag-határértéket (57 µg/kg 50 µg/kg-mal szemben). A megfigyelt kiürülési mintázat alapján az 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő megfelelőnek bizonyult a kombinációs készítmény esetében.

A CVMP megjegyezte, hogy ajánlatos lett volna egy olyan maradékanyag-kiürülési vizsgálat, amely magát a Lincocin-t (vagy egy biológiailag egyenértékű készítményt) használja. Azonban annak a ténynek a fényében, hogy a benyújtott vizsgálatban alkalmazott linkomicin adag többszöröse volt a Lincocin esetében javasolt dózisonak, és a kezelés időtartama hasonló volt, úgy vélték, hogy a rendelkezésre álló vizsgálat meglehetősen konzervatív eredményt ad, bár a linkomicin és a spektinomicin közötti farmakokinetikai kölcsönhatások lehetőségével nem foglalkoztak. Ezért a fenti vizsgálatot el lehetett fogadni a házityúk hús és belsősége vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására a Lincocin esetében.

Ezért úgy ítélték meg, hogy a javasolt, 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő biztonságosnak tekinthető az ajánlott, 5 mg linkomicin/testtömeg-kg adag 7 napig történő alkalmazása esetén. Ezenfelül a házityúkok esetében a Lincocin-nel régebben végzett vizsgálatok,

amelyekben egy mikrobiológiai módszert alkalmaztak a maradékanyagok mérésére, további bizonyosságot nyújtanak, hogy az 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő biztonságos a fogyasztók számára.

A tojóttyúkokat illetően nem állnak rendelkezésre adatok a tojásra vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő alátámasztására, így a készítmény alkalmazását nem lehet engedélyezni tojómadarak számára, amelyek emberi fogyasztásra szánt tojást termelnek.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A jelen előny-kockázat értékelést a 2001/82/EK irányelv 34. cikkének összefüggésében végezték, amelynek célja a jelen eljárásban a Lincocin és kapcsolódó nevek jóváhagyási feltételei uniós harmonizációjának elérése. A beterjesztés a terméktájékoztató teljes harmonizációjához vezet. Ez az értékelés a harmonizációval kapcsolatos azon problémákra fókuszál, amelyek megváltoztathatják az előny-kockázat profilt.

A Lincocin belsőleges oldathoz való por, amely termékgrammonként 400 mg linkomicint tartalmaz. A hatóanyag, a linkomicin egy linkozamid antibiotikum és a *Streptomyces lincolnensis* termeli. A gyógyszer bakteriosztatikus és elsődlegesen Gram-pozitív baktériumok (aerob és anaerob), Gram-negatív anaerob baktériumok és mikoplazmák ellen hatásos.

Az előnyök értékelése

A benyújtott adatok alapján a Lincocin és kapcsolódó nevek esetében az alábbi javallatok támogathatók:

Sertés:

Mycoplasma hyopneumoniae által okozott enzootikus pneumónia kezelése és metafilaxisa.

Házityúk:

Clostridium perfringens által okozott nekrotikus enteritisz kezelése és metafilaxisa.

Sertés

A *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzootikus pneumónia kezelése és metafilaxisa javallatának alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, köztük egy közelmúltban végzett védett vizsgálatot, valamint klinikai adatokat, köztük terepvizsgálatokat, nyújtott be.

A mikoplazmák ellen ható antimikrobiális szerek MIC vizsgálatára vonatkozó, standardizált eljárások és klinikai határértékek hiánya ellenére, a benyújtott MIC adatok alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy a *M. hyopneumoniae* linkomicinnel szembeni érzékenységi mintázata nem változott jelentősen az utóbbi 20-25 évben.

A benyújtott klinikai adatok azt mutatták, hogy a Lincocin hatékony az *M. hyopneumoniae* által okozott enzootikus pneumónia kezelésében és metafilaxisában, 10 mg linkomicin / testtömeg-kg adagban alkalmazva 21 egymást követő napon keresztül.

A *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelésében a Lincocin alkalmazásával kapcsolatosan az előny-kockázat profil negatívnak tekinthető a szerzett rezisztencia kifejlődése és annak az *in vivo* hatásosságot érintő kihatásával kapcsolatos, nagyfokú bizonytalanság miatt. A *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria indikációja nem volt fenntartható, és törölték azt.

Házityúk

A *Clostridium perfringens* által okozott nekrotikus enteritisz kezelésére és metafilaxisára vonatkozóan javasolt, harmonizált javallat alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja *in vitro* érzékenységi adatokat, köztük egy közelmúltban, 2016-ban végzett, védett vizsgálatot, klinikai vizsgálatokat és a tudományos szakirodalomból származó adatokat mutatott be.

A publikált szakirodalomból és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának saját vizsgálatából származó *in vitro* adatok arra utaltak, hogy a linkomicin MIC értékei széles skálát öleltek fel és nem voltak unimodálisak. Arra a következtetésre jutottak, hogy a *C. perfringens* érzékenységi mintázata a linkomicinnel szemben nem változott jelentősen az elmúlt 25 évben. Azonban nem volt egyértelmű bizonyíték arra, hogy a linkomicinnel szemben magas MIC értéket mutató *C. perfringens* törzsek klinikailag rezisztensek lennének.

A benyújtott klinikai adatok azt mutatták, hogy a Lincocin hatékony a *C. perfringens* által okozott nekrotikus enteritisz kezelésében és metafilaxisában, 5 mg linkomicin / testtömeg-kg adagban alkalmazva 7 egymást követő napon keresztül.

Kockázatértékelés

Mivel a CVMP által javasolt adagolási rendet nem növelték, és a javallatokat nem terjesztették ki a legtöbb állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalásában jóváhagyottakhoz képest, a célállatfajok biztonságának és a felhasználók biztonságának értékelése nem vetett fel újabb problémákat. A terméktájékoztatóban javasolt, harmonizált figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket megfelelőnek tartották, hogy szavatolják a készítmény felhasználóinak biztonságát.

A benyújtott maradékanyag-kiürülési vizsgálatból származó eredmények és a CVMP által végzett számítások alapján 1 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt javasoltak.

A benyújtott dokumentáció alapján a házityúk húsról és belsőségekre vonatkozóan javasolt 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt biztonságosnak ítélték a fogyasztók számára. Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a tojótyúkokra vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő alátámasztására, így a készítmény alkalmazása nem engedélyezhető tojómadarak esetében, amelyek emberi fogyasztásra szánt tojást termelnek.

A lehetséges környezeti kockázatot a jelen beterjesztés részeként nem vizsgálták. Ugyanakkor, mivel nem terjesztették ki az adagolási rendeket és a javallatokat, a környezet hatóanyag-expozíciója nem növekedik.

A Lincocin és kapcsolódó nevek alkalmazásával kapcsolatos kockázatok az élelmiszertermelő állatoknál alkalmazott antimikrobiális szerekek általánosságban tulajdonított kockázatok, azaz az antimikrobiális rezisztencia kialakulása a célbaktériumokban, a rezisztens baktériumok/rezisztencia faktorok terjedése, stb.

Bár ezeket a kockázatok egyértelműen nem vizsgálták, a klindamicinnel és a makrolidok, linkozamidok és sztreptograminok csoportjának egyéb vegyületeivel szembeni keresztrezisztencia révén az emberi egészségre kifejtett befolyás lehetősége valós. Az emberi és állati baktériumokban közősek a rezisztencia determinánsok. A rezisztencia közvetlen aggályt vethet fel, ha olyan zoonotikus kórokozókat érint, mint például a *Campylobacter* és az *Enterococcus*, vagy a mobilis genetikai elemek révén horizontálisan képes áterjedni az emberi kórokozókra. A makrolid, linkozamid és sztreptogramin antimikrobiális szereket a WHO (2017)³ különösen fontosként sorolja fel bizonyos emberi zoonotikus fertőzések (például *Campylobacter* fertőzések) kezelése esetén.

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

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A rezisztencia kialakulásának potenciális kockázatát, amely befolyásolhatja a készítmény hatékonyságát, valamint az általános állati és humán egészséget, az alábbiak korlátozzák:

- A javallatok korlátozása azokra, amelyek a hatékonysági adatok által megfelelően alátámasztottak;
- A rezisztencia státuszra vonatkozó információ és a rezisztenciát illetően körülményekről szóló figyelmeztetések beillesztése az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának 4.4 „Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan”, 4.5 (i) „A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések” és 5.1 „Farmakodinámiai tulajdonságok” pontjaiba.
- A Lincocin-re vonatkozóan az állatgyógyászati készítmény jellemzői átdolgozott, harmonizált összefoglalása tartalmazza a szükséges tájékoztatást a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A Lincocin hatásosnak bizonyult az *M. hyopneumoniae* által okozott enzootikus pneumónia kezelésében és metafilaxisában sertésekénél.

A Lincocin hatásosnak bizonyult továbbá a *C. perfringens* által okozott nekrotikus enteritisz kezelésében és metafilaxisában házityúkoknál.

A fogyasztókra gyakorolt kockázatok kismértékűek, és megfelelő információk szerepelnek a terméktájékoztatóban a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében.

Kielégítő élelmezés-egészségügyi várakozási időket határoztak meg a fogyasztók biztonságának garantálása céljából.

A beterjesztés indokainak és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény előny-kockázat profilja pozitív marad a sertésekénél és házityúkoknál történő alkalmazás esetében a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a beterjesztés célja az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának, a címkeszöveg és a beteg-tájékoztató harmonizációja volt;
- a CVMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt termékjellemzők összefoglalását, címkeszöveget és használati utasítást, és megvizsgálta a benyújtott adatok összességét;

a CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Lincocin és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hatóanyag:

Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában) 400 mg/g

Segédanyag:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe keveréshez.

Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat fajok

Sertés és házityúk

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés:

A *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzoociás pneumónia kezelésére és metafilaxisára.

A betegség jelenlétét az állományban a készítmény használata előtt igazolni kell.

Házityúk:

A *Clostridium perfringens* által okozott elhalásos bélgyulladás kezelésére és metafilaxisára.

A betegség jelenlétét az állományban a készítmény használata előtt igazolni kell.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén.

Nyulaknak, hörcsögnek, tengerimalacnak, csincsillának, lovaknak és kérődzőknek nem adható, ezeket az állatokat a linkomicint tartalmazó vízzől távol kell tartani, mivel súlyos emésztőrendszeri zavarokat okozhat.

Nem alkalmazható olyan esetben, amikor a linkozamidokkal szembeni rezisztencia ismert.

Nem alkalmazható májműködési zavarok esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A gyógyszeres víz felvételére hatással lehet a betegség súlyossága. Nem elégséges vízfelvétel esetén a sertéseket parenterálisan kell kezelni.

A *Mycoplasma hyopneumoniae* antibiotikum-érzékenységét technikai korlátok miatt nehéz *in vitro* vizsgálni. Ezen kívül a *M. hyopneumoniae* és *C. perfringens* esetében is hiányoznak a klinikai töréspontok.

Ahol lehetséges, az enzoóciás pneumonia/elhalásos bélgyulladás linkomicinnel történő kezelését a helyi (regionális, telepi szintű) járványtani ismeretek figyelembe vételével kell végezni.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az állatgyógyászati készítményt tenyésztéses vizsgálat eredménye alapján, az állatból izolált baktérium érzékenységének figyelembe vételével javasolt használni. Lásd még a 4.4 szakaszban. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és regionális antimikrobás előírásokat.

Az állatgyógyászati készítménynek a termék jellemzőinek összefoglalójában leírtaktól eltérő használata megnövelheti a linkomicinre rezisztens baktériumok előfordulását, és csökkentheti az egyéb linokozamidok, makrolidok és streptogramin B kezelés hatékonyságát az esetleges keresztrezisztencia következtében.

A telep gazdálkodásának és higiéniai gyakorlatának javításával meg kell előzni a készítmény ismételt vagy hosszú távú alkalmazását.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény linkomicint és laktóz-monohidrátot tartalmaz, melyek közül bármelyik allergiás reakciót válthat ki néhány embernél..

Linkomicin, vagy bármely linkozamid illetve laktóz-monohidrát iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell a készítménnyel való közvetlen érintkezést.

Kerülni kell a por felkeverését és belégzését.

Kerülni kell a szemmel vagy bőrrel való érintkezést.

A készítménnyel való munkánál és annak bekeverésekor egyéni porállarc (EN143-as szűrővel ellátott Európai Standard EN149-nek megfelelő eldobható fél maszk vagy EN143-as szűrővel ellátott Európai Standard EN140-nek megfelelő nem eldobható maszk) védőkesztyű és védőszemüveg használata kötelező. Ha a szerrel való érintkezést követően légzőszervi tünetek jelentkeznek, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva ezt a figyelmeztetést.

A szemmel, bőrrel vagy nyálkahártyával történt véletlenszerű érintkezés esetén az érintett területet bő vízzel le kell mosni. Ha az érintkezés után a bőr kipirosodása vagy a szem irritációja jelentkezik, azonnal orvoshoz kell fordulni bemutatva a használati utasítást vagy a címkét.

Alkalmazást követően a kezeket és az érintett bőrt szappannal és vízzel azonnal meg kell mosni.

Alkalmazás közben enni, inni és dohányozni tilos!

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Ritkán hasmenés/lágy bélsár és/vagy a végbélnyílás enyhe duzzanata jelentkezik a linkomicines ivóvizet kapott sertéseknél a kezelést követő első 2 napon belül. Ritkán a bőr kipirosodása és enyhe ingerlékenység is előfordulhat néhány sertésnél. Ezek a tünetek 5-8 napon belül a linkomicines kezelés megszüntetése nélkül maguktól elmúlnak. Allergiás/túlérzékenységi reakciók ritkán fordulnak elő.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Patkányokon végzett labopratóriumi vizsgálatokban teratogén hatást nem, azonban főtotoxikus hatást jelentettek. Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején a célállat fajokban.. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

4.8 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Antagonizmus állhat fenn a linkomicin és a makrolidok, mint pl. az eritromicin és más baktericid antibiotikum között; ezért nem javasolt együttes adásuk a baktériumsejt 50S riboszómális alegységre történő kompetitív kötődése miatt.

A linkomicin biológiai hasznosulása csökkenhet a gyomorsav, aktív szén, pektin vagy kaolin jelenlétében.

A linkomicin fokozhatja az anesztetikumok és izomlazítók neuromuszkuláris hatását.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ivóvízben történő alkalmazásra.

Adagolási útmutató és ajánlott dózis:

A helyes adagolás biztosítására és az aluldozírozás elkerülésére a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni.

A gyógyszeres víz felvétele függ az állatok fizikai és egészségi állapotától, ezért a linkomicin koncentrációját ennek figyelembe vételével kell beállítani a megfelelő adagolás érdekében.

A vízfelvételt gyakran kell ellenőrizni.

Az állatok a kezelés ideje alatt kizárólag a gyógyszeres ivóvizet fogyaszthatják.

A kezelési időszak végeztével az itatórendszert alaposan ki kell tisztítani, hogy megelőzzük a terápiás adagnál alacsonyabb hatóanyag-felvételt.

Adagolás:

Sertés:

Enzoóciás pneumónia: 10 mg lincomicin/ttkg (megfelel 25 mg készítménynek ttkg-ként) 21 egymást követő napon át.

Házityúk:

Elhalásos bélgyulladás: 5 mg lincomicin/ttkg (megfelel 12,5 mg készítménynek ttkg-ként) 7 egymást követő napon át.

Az alkalmazandó koncentráció függ az állatok testtömegétől és ivóvíz-felvételétől, kiszámításához az alábbi képlet használható:

$$\frac{\text{Adag (mg készítmény/ttkg/nap)} \times \text{A kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfelvétel (liter/állat)}} = \frac{\text{mg készítmény ivóvíz literenként}}$$

Ha a kiszerezési egység egy részét használják fel, megfelelő pontosságú mérleg használata javasolt. A napi mennyiséget annyi ivóvízhez kell adni, amennyit 24 órán belül elfogyasztanak az állatok. A gyógyszeres ivóvizet minden 24 órában frissen kell elkészíteni. Más ivóvízforrás nem lehet az állatok számára elérhető.

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

A testtömeg kg-ként 10 mg linkomicinnél magasabb adag sertésnél hasmenést vagy lágy bélsarat eredményezhet.

Véletlen túladagolás esetén a kezelést meg kell szakítani és az ajánlott adaggal folytatni.

Nincs specifikus antidotuma, tüneti kezelést kell alkalmazni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: 1 nap.

Házityúk:

Hús és egyéb ehető szövetek: 5 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő madarak kezelésére nem engedélyezett.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: antibiotikumok szisztémás alkalmazásra, linkozamidok.

Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FF02

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A lincomicin a *Streptomyces lincolnensis*-ből származó linkozamid antibiotikum, mely gátolja a fehérjeszintézist. A linkomicin a baktérium riboszómális 50S alegységhez a peptidyl transzfer központ közelében kötődik és az éretlen peptidyl tRNS riboszómáról történő leválásával hat a peptidlánc képződési folyamatára.

A lincomicin hatékony egyes Gram-pozitív baktériumokkal (*Clostridium perfringens*) és a mikoplazmákkal (*Mycoplasma hyopneumoniae*) szemben.

Ugyan a linkozamidokat általában bakteriosztatikus hatásúnak tartják, hatékonyságuk függ a kórokozók érzékenységétől és az antibiotikum koncentrációjától. A linkomicin lehet baktericid és bakteriosztatikus is.

A linkomicin rezisztenciát gyakran a plazmid-hordozó faktorok (*erm* gének) adják, amelyek a riboszómális kötőhelyet módosító metilázokat kódolják, és gyakran vezetnek a makrolidok, linkozamid és streptogramin csoport más antimikrobiális hatásaival szembeni keresztrezisztenciához.

A mikoplazmák leggyakoribb mechanizmusa a kötőhelyek mutációs pontokon történő megváltozása (kromoszómális rezisztencia). A linkomicin rezisztencia efflux pumpákon keresztül vagy enzim inaktiválás révén történő közvetítését szintén leírták. Gyakori a teljes keresztrezisztencia a linkomicin és klindamicin között.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Sertésekben szájon át történő adagolás után a linkomicin gyorsan felszívódik. A linkomicin-hidroklorid egyszeri szájon át történő beadása közelítőleg 22, 55 és 100 mg/ttkg adagban dózisfüggő szérumban linkomicin szintet eredményezett 24-36 órával az adagolás után mérve. A maximális koncentrációt 4 óra elteltével figyelték meg. Hasonló eredményeket kaptak 4,4 és 11,0 mg/ttkg egyszeri orális adagolása után is. A szintek 12-16 óráig voltak kimutathatók, 4 óránál mért csúcskoncentrációval. A biológiai hasznosulást 10 mg/ttkg adag egyszeri szájon át történő beadásával vizsgálták. A linkomicin szájon át történő felszívódása 53% +/- 19%- közé esett.

22 mg/ttkg napi adag 3 napon keresztül történő ismételt adagolásával nem tapasztaltak linkomicin kumulálódást, a kezelés után 24 órával nem volt mérhető antibiotikumszint a szérumban.

A bélgastron átjutva széles körben eloszlik valamennyi szövetben, különösen a tüdőben és az izületekben; a megoszlási térfogat 1 liter körüli értéket mutat. Kiürülési felezési ideje több, mint 3 óra.

A linkomicin közel 50%-a a májban metabolizálódik az enterohepatikus körforgáson keresztül.

Kiválasztása változatlan formában vagy különféle metabolitok formájában az epével és a vizelettel történik. Az aktív forma magas koncentrációját figyelték meg a bélben.

Házityúknak közel 34 mg/liter mennyiségben (5,1 – 6,6 mg/ttkg) adták a linkomicin-hidrokloridot ivóvízben hét napon át. Az összes maradékanyag több, mint 75%-át alkotó metabolitját a májban mérték. A nem metabolizálódott linkomicin kissé gyorsabb felezési idővel választódik ki ($t_{1/2}$ = 5,8 óra), mint a teljes mennyiség. A lincomicin és egy nem ismert metabolitja adja az izomban található

menyiség >50%-át a nulladik órában. A kezelés alatt a kiválasztás főként nem metabolizált linkomicin formájában történt (60-85%).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Laktóz-monohidrát

6.2 Főbb inkompatibilitások

Nem keverhető más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 5 év.
A közvetlen csomagolás első felbontása után azonnal felhasználandó.
Az előírás szerinti feloldás után felhasználható: 24 óra.

6.4. Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

150 g vagy 1,5 kg por ivóvízbe keveréshez fehér, magas sűrűségű polietilén (HDPE) dobozban, alacsony sűrűségű polietilén (LDPE) biztonsági záras kupakkal ellátva.

Kiszerelések:

150 g dobozban
1,5 kg dobozban

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A tagállam tölti ki.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

A tagállam tölti ki.

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki.

10 A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki.

A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

Forgalmazás: Vényköteles.

Alkalmazás: A készítményt állatorvos felügyeletével vagy felelősségére lehet alkalmazni.

III. sz. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

LABELLING

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 g-os vagy 1,5 kg-os doboz

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.
Lincomycin (lincomycin-hidroklorid formájában)

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Minden g 400 mg lincomicint tartalmaz (lincomycin-hidroklorid formájában)

3. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe keveréshez.

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

150 g
1,5 kg

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés és házityúk

6. JAVALLAT(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást.

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) HA SZÜKSÉGESEK

ÉEVI:

Sertés: Hús és egyéb ehető szövetek: 1 nap

Házityúk: Hús és egyéb ehető szövetek: 5 nap

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő madarak kezelésére nem engedélyezett.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP {month/year}: MMM/YY

Felbontás után azonnal felhasználandó.

Az előírás szerinti feloldás után felhasználható: 24 óra.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK
--

Nincsenek

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES
--

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ
--

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Vényköteles.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK
--

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

A tagállam tölti ki.

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

A tagállam tölti ki.

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {number}:

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

A tagállam tölti ki.

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

A tagállam tölti ki.

2. AZ ALLATGYOGYASZATI KESZÍTMÉNY NEVE

Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.

Lincomycin

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Egy g tartalma:

Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában) 400 mg

Fehér vagy törtfehér por.

4. JAVALLAT(OK)

Sertés:

A *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzoociás pneumónia kezelésére és metafilaxisára.

A betegség jelenlétét az állományban a készítmény használata előtt igazolni kell.

Házityúk:

A *Clostridium perfringens* által okozott elhalásos bélgyulladás kezelésére és metafilaxisára.

A betegség jelenlétét az állományban a készítmény használata előtt igazolni kell.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén.

Nyulaknak, hörcsögnek, tengerimalacnak, csincsillának, lovaknak és kérődzőknek nem adható, ezeket az állatokat a linkomicint tartalmazó vízzől távol kell tartan, mivel súlyos emésztőrendszeri zavarokat okozhat.

Nem alkalmazható olyan esetekben, amikor a linkozamidokkal szembeni rezisztencia ismert.

Nem alkalmazható májműködési zavarok esetén.

6. MELLÉKHATÁSOK

Ritkán hasmenés/lágy bélsár és/vagy a végbélnyílás enyhe duzzanata jelentkezik a linkomicines ivóvizet kapott sertéseknél a kezelést követő első 2 napon belül. Ritkán a bőr kipirosodása és enyhe ingerlékenység is előfordulhat néhány sertésnél. Ezek a tünetek 5-8 napon belül a linkomicines

kezelés megszüntetése nélkül maguktól elmúlnak. Allergiás/túlérzékenységi reakciók ritkán fordulnak elő.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés és házityúk.

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ivóvízben történő alkalmazásra.

Adagolási útmutató és ajánlott dózis:

A helyes adagolás biztosítására és az aluldozírozás elkerülésére a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni.

A gyógyszeres víz felvétele függ az állatok fizikai és egészségi állapotától, ezért a linkomicin koncentrációját ennek figyelembe vételével kell beállítani a megfelelő adagolás érdekében.

A vízfelvételt gyakran kell ellenőrizni.

Az állatok a kezelés ideje alatt kizárólag a gyógyszeres ivóvizet fogyaszthatják.

A kezelési időszak végeztével az itatórendszert alaposan ki kell tisztítani, hogy megelőzzük a terápiás adagnál alacsonyabb hatóanyag-felvételt.

Adagolás:

Sertés:

Enzoóciás pneumónia: 10 mg lincomicin/ttkg (megfelel 25 mg készítménynek ttkg-ként) 21 egymást követő napon át.

Házityúk:

Elhalásos bélgyulladás: 5 mg lincomicin/ttkg (megfelel 12,5 mg készítménynek ttkg-ként) 7 egymást követő napon át.

Az alkalmazandó koncentráció függ az állatok testtömegétől és ivóvíz-felvételétől, kiszámításához az alábbi képlet használható:

$$\frac{\text{Adag (mg készítmény/ttkg/nap)}}{\text{Átlagos napi vízfelvétel (liter/állat)}} \times \frac{\text{A kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{1} = \frac{\text{mg készítmény ivóvíz literenként}}{1}$$

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Ha a kiszerelési egység egy részét használják fel, megfelelő pontosságú mérleg használata javasolt. A napi mennyiséget annyi ivóvízhez kell adni, amennyit 24 órán belül elfogyasztanak az állatok. A

gyógyszeres ivóvizet minden 24 órában frissen kell elkészíteni. Más ivóvízforrás nem lehet az állatok számára elérhető.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: 1 nap

Házityúk:

Hús és egyéb ehető szövetek: 5 nap

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő madarak kezelésére nem engedélyezett.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén az EXP után feltüntetett lejáratí időn belül szabad felhasználni! A lejáratí idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A közvetlen csomagolás első felbontása után azonnal felhasználandó.
Az előírás szerinti feloldás után felhasználható: 24 óra.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A gyógyszeres víz felvételére hatással lehet a betegség súlyossága. Nem elégséges vízfelvétel esetén a sertéseket parenterálisan kell kezelni.

A *Mycoplasma hyopneumoniae* antibiotikum-érzékenységét technikai korlátok miatt nehéz *in vitro* vizsgálni. Ezen kívül a *M. hyopneumoniae* és *C. perfringens* esetében is hiányoznak a klinikai töréspontok.

Ahol lehetséges, az enzoóciás pneumonia/elhalásos bélgyulladás linkomicinrel történő kezelését a helyi (regionális, telepi szintű) járványtani ismeretek figyelembe vételével kell végezni.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az állatgyógyászati készítményt tenyésztés vizsgálat eredménye alapján, az állatból izolált baktérium érzékenységének figyelembe vételével javasolt használni. Lásd még a Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan című szakaszban.

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és regionális antimikrobás előírásokat.

Az állatgyógyászati készítménynek a termék jellemzőinek összefoglalójában leírtaktól eltérő használata megnövelheti a linkomicin rezisztens baktériumok előfordulását, és csökkentheti az egyéb linokozamidok, makrolidok és streptogramin B kezelés hatékonyságát az esetleges keresztrezisztencia következtében.

A telep gazdálkodásának és higiéniai gyakorlatának javításával meg kell előzni a készítmény ismételt vagy hosszú távú alkalmazását.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítmény linkomicint és laktóz-monohidrátot tartalmaz, melyek közül bármelyik allergiás reakciót válthat ki néhány embernél..

Linkomicin, vagy bármely linkozamid illetve laktóz-monohidrát iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell a készítménnyel való közvetlen érintkezést. Kerülni kell a por felkeverését és belégzését. Kerülni kell a szemmel vagy bőrrel való érintkezést.

A készítménnyel való munkánál és annak bekeverésekor egyéni porállarc (EN143-as szűrővel ellátott Európai Standard EN149-nek megfelelő eldobható fél maszk vagy EN143-as szűrővel ellátott Európai Standard EN140-nek megfelelő nem eldobható maszk) védőkesztyű és védőszemüveg használata kötelező. Ha a szerrel való érintkezést követően légzőszervi tünetek jelentkeznek, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva ezt a figyelmeztetést.

A szemmel, bőrrel vagy nyálkahártyával történt véletlenszerű érintkezés esetén az érintett területet bő vízzel le kell mosni. Ha az érintkezés után a bőr kipirosodása vagy a szem irritációja jelentkezik, azonnal orvoshoz kell fordulni bemutatva a használati utasítást vagy a címkét.

Alkalmazást követően a kezeket és az érintett bőrt szappannal és vízzel azonnal meg kell mosni.

Alkalmazás közben enni, inni és dohányozni tilos!

Vemhesség és laktáció:

Patkányokon végzett laboratóriumi vizsgálatokban teratogén hatást nem, azonban főtotoxikus hatást jelentettek. Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején a célállat fajokban.. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók:

Antagonizmus állhat fenn a linkomicin és a makrolidok, mint pl. az eritromicin és más baktericid antibiotikum között; ezért nem javasolt együttes adásuk a baktériumsejt 50S riboszómális alegységre történő kompetitív kötődése miatt.

A linkomicin biológiai hasznosulása csökkenhet agyomorsav, aktív szén, pektin vagy kaolin jelenlétében.

A linkomicin fokozhatja az anesztetikumok és izomlazítók neuromuszkuláris hatását.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

A testtömeg kg-ként 10 mg linkomicinnél magasabb adag sertésnél hasmenést vagy lágy bélsarat eredményezhet.

Véletlen túladagolás esetén a kezelést meg kell szakítani és az ajánlott adaggal folytatni.

Nincs specifikus antidotuma, tüneti kezelést kell alkalmazni.

Inkompatibilitások:

Nem keverhető más állatgyógyászati készítménnyel.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

A tagállam tölti ki.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Farmakodinámiás tulajdonságok

A lincomycin a *Streptomyces lincolnensis*-ből származó linkozamid antibiotikum, mely gátolja a fehérjeszintézist. A linkomicin a baktérium riboszómális 50S alegységhez a peptidyl transzfer központ közelében kötődik és az éretlen peptidyl tRNS riboszómáról történő leválásával hat a peptidlánc képződési folyamatára.

A lincomycin hatékony egyes Gram-pozitív baktériumokkal (*Clostridium perfringens*) és a mikoplazmákkal (*Mycoplasma hyopneumoniae*) szemben.

Ugyan a linkozamidokat általában bakteriosztatikus hatásúnak tartják, hatékonyságuk függ a kórokozók érzékenységtől és az antibiotikum koncentrációjától. A linkomicin lehet baktericid és bakteriosztatikus is.

A linkomicin rezisztenciát gyakran a plazmid-hordozó faktorok (*erm* gének) adják, amelyek a riboszómális kötőhelyet módosító metilázokat kódolják, és gyakran vezetnek a makrolidok, linkozamid és streptogramin csoport más antimikrobiális hatásaival szembeni keresztrezisztenciához. A mikoplazmák leggyakoribb mechanizmusa a kötőhelyek mutációs pontokon történő megváltozása (kromoszómális rezisztencia). A linkomicin rezisztencia efflux pumpákon keresztül vagy enzim inaktiválás révén történő közvetítését szintén leírták. Gyakori a teljes keresztrezisztencia a linkomicin és klindamicin között.

Farmakokinetikai sajátosságok

Sertésekben szájon át történő adagolás után a linkomicin gyorsan felszívódik. A linkomicin-hidroklorid egyszeri szájon át történő beadása közelítőleg 22, 55 és 100 mg/ttkg adagban dóziszfüggő szérumban linkomicin szintet eredményezett 24-36 órával az adagolás után mérve. A maximális koncentrációt 4 óra elteltével figyelték meg. Hasonló eredményeket kaptak 4,4 és 11,0 mg/ttkg egyszeri orális adagolása után is. A szintek 12-16 óráig voltak kimutathatók, 4 óránál mért csúcskoncentrációval. A biológiai hasznosulást 10 mg/ttkg adag egyszeri szájon át történő beadásával vizsgálták. A linkomicin szájon át történő felszívódása 53% +/- 19%- közé esett.

22 mg/ttkg napi adag 3 napon keresztül történő ismételt adagolásával nem tapasztaltak linkomicin kumulálódást, a kezelés után 24 órával nem volt mérhető antibiotikumszint a szérumban.

A bélgastron átjutva széles körben eloszlik valamennyi szövetben, különösen a tüdőben és az izületekben; a megoszlási térfogat 1 liter körüli értéket mutat. Kiürülési felezési ideje több, mint 3 óra.

A linkomicin közel 50%-a a májban metabolizálódik az enterohepatikus körforgáson keresztül. Kiválasztása változatlan formában vagy különféle metabolitok formájában az epével és a vizelettel történik. Az aktív forma magas koncentrációját figyelték meg a bélben.

Házityúknak közel 34 mg/liter mennyiségben (5,1 – 6,6 mg/ttkg) adták a linkomicin-hidrokloridot ivóvízben hét napon át. Az összes maradékanyag több, mint 75%-át alkotó metabolitját a májban mérték. A nem metabolizálódott linkomicin kissé gyorsabb felezési idővel választódik ki ($t_{1/2}$ = 5,8 óra), mint a teljes mennyiség. A lincomycin és egy nem ismert metabolitja adja az izomban található mennyiség >50%-át a nulladik órában. A kezelés alatt a kiválasztás főként nem metabolizált linkomicin formájában történt (60-85%).

Kiszerezés:

150 g vagy 1,5 kg por ivóvízbe keveréshez fehér, magas sűrűségű polietilén (HDPE) dobozban, alacsony sűrűségű polietilén (LDPE) biztonsági záras kupakkal ellátva.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.