

## I priedas

**Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas**

| ES/EEA valstybė narė | Registruotojas                                                                                                             | Pavadinimas                                                                     | INN                                          | Stiprumas                                                        | Vaisto forma                             | Gyvūnų rūšis                             | Naudojimo būdas                    |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| Belgija              | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija                                                | Lincocin 40%                                                                    | Linkomicinas<br>(linkomicino hidrochloridas) | 400 mg/g                                                         | Milteliai geriamajam tirpalui            | Kiaulės, naminiai paukščiai (broileriai) | Per burną (su geriamuoju vandeniu) |
| Danija               | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>00330 Helsinki<br>Suomija                                                              | Lincocin Vet                                                                    | Linkomicino hidrochloridas                   | 400 mg/g                                                         | Milteliai geriamajam tirpalui            | Kiaulės                                  | Per burną                          |
| Prancūzija           | Zoetis France<br>10 rue Raymond David<br>92240 Malakoff<br>Prancūzija                                                      | LINCOCINE POUDRE SOLUBLE                                                        | Linkomicino hidrochloridas                   | 400 mg/g                                                         | Milteliai geriamajam tirpalui            | Kiaulės, vištos                          | Per burną                          |
| Vokietija            | Zoetis Deutschland GmbH<br>Schellingstr. 1<br>D-10785 Berlin<br>Vokietija                                                  | Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine         | Linkomicino hidrochloridas                   | 470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g) | Milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu | Kiaulės                                  | Per burną                          |
| Vengrija             | Zoetis Hungary Kft.<br>Budapest, Alkotás u. 53., 1123<br>Vengrija                                                          | Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.                                | Linkomicino hidrochloridas                   | 400 mg/g                                                         | Milteliai geriamajam tirpalui            | Kiaulės, vištos                          | Naudoti su geriamuoju vandeniu     |
| Airija               | Zoetis Belgium S.A<br>2 <sup>nd</sup> Floor, Building 10<br>Cherrywood Business Park<br>Loughlinstown Co. Dublin<br>Airija | Lincocin Soluble Powder                                                         | Linkomicino hidrochloridas                   | 400 mg/g                                                         | Milteliai geriamajam tirpalui            | Kiaulės                                  | Per burną su geriamuoju vandeniu   |
| Lenkija              | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>Postępu 17B<br>02-676 Warsaw<br>Lenkija                                                        | Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzenia roztworu doustnego dla świń i kur | Linkomicinas (linkomicino hidrochloridas)    | 400 mg/g                                                         | Milteliai geriamajam tirpalui            | Kiaulės, vištos                          | Naudoti su geriamuoju vandeniu     |

| <b>ES/EEA<br/>valstybė<br/>narė</b> | <b>Registruotojas</b>                                                                           | <b>Pavadinimas</b>                                              | <b>INN</b>   | <b>Stiprumas</b> | <b>Vaisto forma</b>                 | <b>Gyvūnų rūšis</b> | <b>Naudojimo<br/>būdas</b>           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Jungtinė<br>Karalystė               | Zoetis UK Limited<br>5th Floor, 6 St.<br>Andrew Street<br>London EC4A 3AE<br>Jungtinė Karalystė | Lincocin Soluble Powder<br>400 mg/g Powder for<br>Oral Solution | Linkomicinas | 400 mg/g         | Milteliai<br>geriamajam<br>tirpalui | Kiaulės             | Naudoti su<br>geriamuoju<br>vandeniu |

## **II priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto  
aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

# Lincocin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) veterinarinio vaisto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

## 1. Įžanga

Lincocin yra geriamajam tirpalui ruošti skirti milteliai; šio vaisto sudėtyje yra 400 mg/g linkomicino. Veiklioji medžiaga linkomicinas yra linkozamidų grupės antibiotikas, gaminamas bakterijų *Streptomyces lincolnensis*. Jis veikia bakteriostatiškai ir visų pirma gramteigiamas (tiek aerobines, tiek anaerobines) bakterijas, gramneigiamas anaerobines bakterijas ir mikoplazmas.

2016 m. liepos 5 d. Europos Komisija Europos vaistų agentūrai nusiuntė pranešimą apie kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnį dėl Lincocin ir susijusių pavadinimų veterinarinio vaisto. Europos Komisija perdavė svarstyti šį klausimą, nes skiriasi valstybėse narėse (ES ir EEE) priimti nacionaliniai sprendimai, ir dėlto skiriasi informacija apie Lincocin ir susijusių pavadinimų (toliau – Lincocin) vaistus.

Pagrindinės sritys, kuriose pateikiama prieštaringa informacija apie šiuos vaistus:

- paskirties gyvūnų rūšys;
- indikacijos;
- dozavimas;
- išlaukos trukmė.

## 2. Turimų duomenų aptarimas

### Kiaulės

Visus vaistus, dėl kurių pradėta ši kreipimosi procedūra, jau leista naudoti kiaulėms, kaip vienai iš paskirties gyvūnų rūšių. Dėl jų indikacijos kiaulių dizenterijos, kurią sukelia *Brachyspira hyodysenteriae* ir (arba) kitos linkomicinui jautrios bakterijos, gydymui ir metafilaktikai registruotojas pateikė mažiausios inhibitorinės koncentracijos (MIK) duomenis, gautus iš kelių tyrimų (įskaitant neseniai 2016 m. atliktus patentinius tyrimus), klinikinių tyrimų ir mokslinės literatūros studijų. Nors ir nėra standartizuotos metodikos antibiotikų poveikio *B. hyodysenteriae* MIK nustatyti, iš jautrumo *in vitro* duomenų aišku, kad dauguma izoliatų nepriklauso realiajai laukinio tipo populiacijai. Iš pateiktų klinikinių duomenų matyti, kad Lincocin veiksmingai gydo kiaulių dizenteriją, kurią sukelia *B. hyodysenteriae*, tačiau tie tyrimai atlikti 1977–1993 m. laikotarpiu ir daugumoje pateiktų klinikinių tyrimų nebuvo nustatytos izoliatų MIK. Kadangi *B. hyodysenteriae* atsparumas *in vitro* yra didelis, esama didelių neaiškumų dėl klinikinio Lincocin veiksmingumo. Be to, per neseniai atliktą kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnį dėl visų kiaulėms arba vištoms *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra linkomicino ir spektinomomicino derinio (EMA/V/A/110)<sup>1</sup>, CVMP padarė išvadą, kad jų indikacijos kiaulių dizenterijai, kurią sukelia *B. hyodysenteriae*, gydyti nepakankamai pagrįstos ir reikėtų jas išbraukti iš šių vaistų informacinių dokumentų. Kadangi minėtos kreipimosi procedūros (EMA/V/A/110) išvadas galima taikyti ir šiai procedūrai, CVMP padarė išvadą, kad šią indikaciją reikėtų išbraukti ir iš Lincocin vaisto informacinių dokumentų.

<sup>1</sup> 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](#)

Pagrįsdamas šio veterinarinio vaisto indikaciją enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *Mycoplasma hyopneumoniae*, gydymui ir metafilaktikai, registruotojas pateikė *in vitro* jautrumo jam duomenis, įskaitant neseniai atliktą patentinį tyrimą ir klinikinius, be kita ko, lauko tyrimų duomenis.

Pažymėtina, kad nėra standartizuotų procedūrų, pagal kurias turėtų būti atliekami antimikrobinių medžiagų poveikio mikoplazmoms MIK tyrimai, ir nėra nustatytų klinikinių trūkio taškų, todėl įvairių tyrimų rezultatus sunku palyginti. Nepaisant to, remiantis pateiktais duomenimis apie MIK, įskaitant registruotojo 2016 m. atliktą tyrimą, galima daryti išvadą, kad *M. hyopneumoniae* jautrumo linkomicinui pobūdis per pastaruosius 20–25 metus reikšmingai nepakito.

Teikiant klinikinius duomenis, keli iš registruotojo pateiktų tyrimų buvo atlikti naudojant linkomiciną pašaro sudėtyje. Linkomicino tirpių miltelių ir vaistinio premikso biologinis ekvivalentiškumas tirtas atliekant du tyrimus, tačiau jo oficialiai įrodyti nepavyko. Vis dėlto, kadangi naudojant tirpius miltelius buvo nustatyti geresni farmakokinetiniai parametrai ir apskritai pripažinta, kad tirpių miltelių pavidalo veiklosios medžiagos biologinis įsisavinamumas paprastai yra didesnis negu vaistinių premiksų, CVMP sutiko, kad vaistinio premikso klinikinio tyrimo rezultatus galima ekstrapoliuoti tirpiems milteliams. Manoma, kad kai kuriais tyrimais, kuriuos atliekant linkomicinas buvo naudojamas įmaišytas į pašarus, įrodytas gydymasis ir (arba) metafilaktinis linkomicino poveikis enzootinei pneumonijai. Šiems tyrimams naudotos dozės atitiko siūlomą dozę – 10 mg/kg kūno masės. Registruotojas taip pat pateikė papildomų duomenų, gautų atliekant vieną tyrimą, per kurį tirtas linkomicino tirpių miltelių pavidalu veiksmingumas, įmaišant jo į geriamąjį vandenį kiaulėms ūkyje, kuriame būta problemų dėl enzootinės pneumonijos. Apskritai CVMP, atsižvelgdamas į šios procedūros mastą, išreiškė nuomonę, kad indikacija „enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *Mycoplasma hyopneumoniae*, gydymui ir metafilaktikai“ yra pakankamai pagrįsta.

Be to, CVMP nuomone, į veterinarinio vaisto aprašo 4.4 skyrių „Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“ reikia įtraukti tokį įspėjimą:

„*Mycoplasma hyopneumoniae* jautrumą antimikrobinėms medžiagoms sunku tirti *in vitro* dėl techninių kliūčių. Be to, klinikiniai trūkio taškai nei *M. hyopneumoniae*, nei *C. perfringens* nenustatyti. Kai įmanoma, gydymą reikėtų pagrįsti vietos (regiono, ūkio lygmens) epidemiologine informacija apie enzootinės pneumonijos ar nekrotinio enterito atsaką į gydymą linkomicinu.“

Linkomicino dozavimo režimas pagal šią indikaciją liko nepakeistas, 10 mg/kg kūno masės per parą 21 parą iš eilės, tačiau veterinarinio vaisto aprašo 4.9 skyriuje „Dozės ir naudojimo būdas“ vis vien padaryta pakeitimų, daugiausia siekiant didesnio aiškumo.

Dėl išlaukos laikotarpio registruotojas pateikė patikimą šio veterinarinio vaisto liekanų mažėjimo kiaulėse tyrimą. Į šį tyrimą įtrauktų gyvūnų skaičius (18 kastruotų patinų ir 18 patelių) ir svoris (nuo 36,5 iki 71 kg) buvo tinkami. Naudota dozė (linkomicino apie 10 mg/kg kūno masės per parą dėta į geriamąjį vandenį) buvo laikoma atitinkančia didžiausią linkomicino kiekį, rekomenduojamą skirti naudojant šį vaistą. Skerdimo laikas (0 valandų po 3 vaisto vartojimo parų ir 0, 6, 12 ir 24 valandos po 21 vaisto vartojimo paros) buvo tinkamai parinktas, kad atitiktų siūlomą nulio parų išlaukos trukmę. Dujų chromatografijos ir masės spektrometrijos (GC/MS) analizės metodo apibūdinimas ir patvirtinimas buvo laikomas tinkamu.

Remiantis šio tyrimo rezultatais ir CVMP atliktais skaičiavimais, padaryta išvada, kad nulio parų išlauka, taikoma kiaulienai ir jos subproduktams, gali būti nesaugi vartotojams, nes pirmas terminas, po kurio liekanų kiekiai visuose ėminiuose nebesiekė atitinkamų didžiausių leidžiamųjų liekanų koncentracijų (DLLK), buvo 12 valandų. Todėl rekomenduota taikyti 1 paros išlauką kiaulienai ir jos subproduktams, nes taip užtikrinamas pakankamas saugos rezervas.

## Vištos

Vištos yra leidžiama šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis Belgijoje, Lenkijoje, Prancūzijoje ir Vengrijoje.

Siekdamas pagrįsti siūlomą suderintą jo indikaciją nekrotinio enterito, kurį sukelia *Clostridium perfringens*, gydymui ir metafilaktikai, registruotojas pateikė jautrumo *in vitro* duomenis, įskaitant neseniai 2016 m. atliktą patentinį tyrimą, klinikinius tyrimus ir duomenis iš mokslinės literatūros šaltinių.

Iš literatūros šaltinių ir paties registruotojo atlikto tyrimo gauti *in vitro* duomenys parodė, kad linkomicino MIK skirstinys yra platus ir nevienmodis. Pavyzdžiui, tyrimo, kurį registruotojas 2016 m. atliko naudodamas 92 Europoje išskirtus izoliatus, rezultatuose gautas MIK intervalas nuo 0,5 µg/ml iki daugiau kaip 256 µg/ml ir trimodis linkomicino poveikio *C. perfringens* MIK skirstinys (smailės esant 1 µg/ml, 8 µg/ml ir >256 µg/ml), o dauguma izoliatų nepateko į realiąją laukinio tipo populiaciją. Tai panašu į daugumos ankstesnių tyrimų rezultatus. Padaryta išvada, kad *C. perfringens* jautrumo linkomicinui pobūdis per pastaruosius 25 metus reikšmingai nepakito. Vis dėlto negauta tvirtų įrodymų, kad tos *C. perfringens* padermės, kurioms nustatytos didelės linkomicino MIK, gali būti jam kliniškai atsparios. Iš tiesų būta įrodymų, nors ir gautų pagal subklinikinės infekcijos modelį, kad didesnės negu realiojoje laukinio tipo populiacijoje MIK vertės nebūtinai siejamos su linkomicino klinikinio veiksmingumo stoka (Lanckriet *et al.*, 2010)<sup>2</sup>. Gali būti taip, kad vietinės linkomicino koncentracijos žarnyne viršija ne laukinio tipo izoliatų MIK.

Atliktas dozių parinkimo tyrimas, per kurį tirtas įvairių į geriamąjį vandenį dedamų linkomicino kiekių poveikis broilerių nekrotiniam enteritui, imituojant natūralias sąlygas. Apskaičiuota, kad 16,9 mg/l koncentracija yra mažiausia dozė, kuri turėtų didžiausią poveikį; apskaičiuota ją atitinkanti dozė – 3,9 mg/kg kūno masės. Ši 3,9 mg/kg kūno masės dozė buvo tiriama per dar du tyrimus, panašiai suplanuotus imituojant natūralias sąlygas. Abiem šiems tyrimams naudota 1 116 paukščių, kurie suskirstyti į gydomąsias ir neigiamas kontrolines grupes. Per abu tyrimus nustatyta reikšmingų mirtingumo lygio skirtumų tarp paukščių, gydytų linkomicinu (atitinkamai 0 proc. ir 0,7 proc.), ir neigiamų kontrolinių grupių paukščių (atitinkamai 14 proc. ir 7,5 proc.). Nors šie tyrimai buvo atlikti JAV praėjusio amžiaus 9-ajame dešimtmetyje ir per abu tyrimus naudotų nekrotinio enterito sukėlėjų izoliatų MIK nežinomos, registruotojas nustatė *C. perfringens* izoliatų, praėjusio amžiaus 9-ajame dešimtmetyje JAV išskirtų iš vištų, MIK. Palyginti su naujesniais (2011–2016 m.) ES išskirtais izoliatais, šių MIK skirstiniai yra panašūs, trimodžiai, ir skirtumas tarp jų smailių yra ne daugiau kaip viena dvigubai praskiesto tirpalo koncentracija. Manoma, kad šiais duomenimis iš esmės pagrįstas minėtų praėjusio amžiaus 9-ajame dešimtmetyje JAV atliktų tyrimų rezultatų tinkamumas ekstrapoliuoti dabartinėmis ES aplinkybėmis.

Apibendrinant, atsižvelgdamas į tai, kad *C. perfringens* jautrumo linkomicinui pobūdis per pastaruosius 25 metus reikšmingai nepakito ir nėra aiškos koreliacijos tarp MIK ir klinikinio veiksmingumo, ir į šios procedūros aplinkybes, CVMP nutarė, kad ši indikacija yra tinkamai pagrįsta, todėl vištos gali likti viena iš šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšių.

Esama leidžiama ir suderintai siūloma vištoms dozė buvo 3–6 mg/kg kūno masės linkomicino per parą 7 paras iš eilės. Atrodė, kad ji atitinka įvertintą dozavimą pagal pateiktus tyrimus, tačiau manyta, kad dvejetainis dozių intervalas be aiškių nurodymų galutiniam naudotojui, kada skirti didesnes, o kada – mažesnes šio intervalo dozes, yra dviprasmiškas. Manyta, kad būtų geriau nustatyti vieno (optimalaus) dydžio dozę; remiantis turimais duomenimis ir atsižvelgiant į tai, kad gydomi gyvūnai su geriamuoju vandeniu suvartoja nevienodas vaisto dozes, pasiūlyta linkomicino dozės norma – 5 mg/kg kūno masės vartoti 7 paras. Ji yra didesnė negu mažiausios veiksmingos dozės norma (3,9 mg/kg), nustatyta per dozių įvertinimo tyrimą, ir yra intervale, kuris tirtas

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

atliekant dozės patvirtinimo ir paskirties gyvūnų saugos tyrimus. CVMP pripažino, kad nustatyti vieną dozę yra sunku, ir sutiko, kad siūloma linkomicino dozės norma, 5 mg/kg kūno masės vartoti 7 paras, yra priimtina, nepaisant to, kad ji pasirinkta gana atsitiktinai. Atrodytų, kad mažiausia veiksminga dozė yra apie 4 mg/kg kūno masės ir pasirinkus šią dozę gydomojo poveikio indeksas būtų didžiausias; tačiau turint omenyje, kad suvartojami veikliosios medžiagos kiekiai gali būti skirtingi, nes ji dozuojama dedant į geriamąjį vandenį, ir atsižvelgiant į geras linkomicino saugumo charakteristikas, manyta, kad galima pagrįstai nustatyti dozę, kuri būtų didesnė negu mažiausia veiksminga dozė.

Be to, daugiausia siekiant didesnio aiškumo, gerokai pakeistas veterinarinio vaisto aprašo 4.9 skyriaus „Dozės ir naudojimo būdas“ tekstas.

Dėl išlaukos nustatymo nėra atliktų Lincocin liekanų mažėjimo vištose tyrimų taikant šiuolaikinį (HPLC) tyrimo metodą. Turimais anksčiau mikrobiologiniais metodais atliktų tyrimų duomenimis, nulinio parų išlauka gali būti tinkama, tačiau šie tyrimai nelaikomi atliktais pagal dabartinius standartus.

Pateiktas naujas liekanų mažėjimo tyrimas, atliktas naudojant tirpius miltelius, kurių sudėtyje buvo linkomicino ir spektinomicino derinio, o skirta linkomicino dozė buvo apie 3–5 kartus didesnė negu rekomenduojama Lincocin dozė. Liekanų kiekiai audiniuose matuoti naudojant 4 paukščių jungtinius ėminius praėjus 0, 2 ir 7 dienoms nuo gydymo pabaigos. Po 2 dienų nuo gydymo pabaigos vaisto liekanų kiekiai kepenyse, inkstuose ir raumenyse visais atvejais nesiekė DLLK. Liekanų kiekiai viename iš trijų jungtinių raumenų ėminių šiek tiek viršijo DLLK (57 µg/kg, palyginti su 50 µg/kg). Remiantis nustatytu liekanų mažėjimo modeliu, įrodyta, kad 5 parų išlauka yra tinkama naudojant šį veterinarinių vaistų derinį.

CVMP nurodė, jog būtų geriau, kad liekanų mažėjimo tyrimas būtų atliktas naudojant patį Lincocin (arba biologiškai ekvivalentišką preparatą). Vis dėlto atsižvelgiant į tai, kad per pateiktą tyrimą naudota linkomicino dozė buvo kelis kartus didesnė negu rekomenduojama Lincocin dozė, o gydymo trukmė buvo panaši, pateikto tyrimo rezultatas laikytas gana konservatyviu, nors į galimas linkomicino ir spektinomicino farmakokinetines sąveikas nebuvo atsižvelgta. Dėl šios priežasties tyrimas gali būti priimtinas nustatant išlaukos trukmę vištienai ir jos subproduktams po vištų gydymo Lincocin.

Manyta, kad pagal rekomenduojamą linkomicino dozavimo režimą – 5 mg/kg kūno masės per parą 7 paras – siūlomą 5 parų išlauką galima laikyti saugia. Be to, ankstesniais Lincocin naudojimo vištoms tyrimais, kuriuos atliekant liekanų kiekiai matuoti pagal mikrobiologinį metodą, papildomai užtikrinta, kad 5 parų trukmės išlauka yra saugi vartotojams.

Dėl vištų dedeklių nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti kiaušiniams tinkamą išlauką, todėl nereikėtų leisti naudoti šio preparato dedeklėms, dedančioms žmonių maistui skirtus kiaušinius.

### **3. Naudos ir rizikos vertinimas**

#### **Įžanga**

Šis naudos ir rizikos vertinimas atliekamas pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnį, kurį taikant per šią procedūrą siekiama ES lygmeniu suderinti Lincocin ir susijusių pavadinimų vaistų registravimo sąlygas. Po šios kreipimosi procedūros informacija apie vaistą bus visiškai suderinta. Šiuo vertinimu siekiama išspręsti suderinimo klausimus, dėl kurių gali pakisti preparato naudos ir rizikos balansas.

Lincocin yra geriamajam tirpalui ruošti skirti milteliai; šio preparato sudėtyje yra 400 mg/g linkomicino. Veiklioji medžiaga linkomicinas yra linkozamidų grupės antibiotikas, gaminamas

bakterijų *Streptomyces lincolnensis*. Jis veikia bakteriostatiškai ir visų pirma gramteigiamas (tiek aerobines, tiek anaerobines) bakterijas, gramneigiamas anaerobines bakterijas ir mikoplazmas.

### **Naudos vertinimas**

Remiantis pateiktais duomenimis, galima pagrįsti šias Lincocin ir susijusių pavadinimų veterinarinio vaisto indikacijas:

kiaulėms:

enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *Mycoplasma hyopneumoniae*, gydymas ir metafilaktika.

vištomis:

nekrotinio enterito, kurį sukelia *Clostridium perfringens*, gydymas ir metafilaktika.

### **Kiaulės**

Pagrįsdamas šio veterinarinio vaisto indikaciją enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *Mycoplasma hyopneumoniae*, gydymui ir metafilaktikai registruotojas pateikė *in vitro* jautrumo jam duomenis, įskaitant neseniai atliktą patentinį tyrimą ir klinikinius, be kita ko, lauko tyrimų duomenis.

Nors ir nėra standartizuotų procedūrų, pagal kurias turėtų būti atliekami antimikrobinių medžiagų poveikio mikoplazmoms MIK tyrimai, ir nėra nustatytų klinikinių trūkio taškų, remiantis pateiktais MIK duomenimis galima daryti išvadą, kad *M. hyopneumoniae* jautrumo linkomicinui pobūdis per pastaruosius 20–25 metus reikšmingai nepakito.

Pateiktais klinikiniais duomenimis įrodytas Lincocin veiksmingumas enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *M. hyopneumoniae*, gydymui ir metafilaktikai, skiriant linkomiciną 10 mg/kg kūno masės dozėmis 21 parą iš eilės.

Manoma, kad Lincocin naudojimo gydant kiaulių dizenteriją, kurią sukelia *B. hyodysenteriae*, naudos ir rizikos balansas yra neigiamas dėl įgyto atsparumo šiam vaistui vystymosi ir dėl didelių neaiškumų, susijusių su jo poveikiu vertinant veiksmingumą *in vivo*. Šio vaisto indikacijos *B. hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymui nebebuvo galima palikti, todėl ji išbraukta.

### **Vištos**

Siekdamas pagrįsti siūlomą suderintą šio veterinarinio vaisto indikaciją nekrotinio enterito, kurį sukelia *Clostridium perfringens*, gydymui ir metafilaktikai, registruotojas pateikė šių bakterijų jautrumo *in vitro* šiam vaistui duomenis, įskaitant neseniai 2016 m. atliktą patentinį tyrimą, klinikinius tyrimus ir duomenis iš mokslinės literatūros šaltinių.

Iš literatūros šaltinių ir paties registruotojo atlikto tyrimo gauti *in vitro* duomenys parodė, kad linkomicino MIK skirstinys turi plačius intervalus ir yra nevienmodis. Padaryta išvada, kad *C. perfringens* jautrumo linkomicinui pobūdis per pastaruosius 25 metus reikšmingai nepakito. Vis dėlto nėra tvirtų įrodymų, kad tos *C. perfringens* padermės, kurioms nustatytos didelės linkomicino MIK, gali būti jam kliniškai atsparios.

Pateiktais klinikiniais duomenimis įrodytas Lincocin veiksmingumas nekrotinio enterito, kurį sukelia *C. perfringens*, gydymui ir metafilaktikai, kai linkomicino dozės norma yra 5 mg/kg kūno masės 7 paras iš eilės.

### **Rizikos vertinimas**

Kadangi CVMP rekomenduoti dozavimo režimai nedidinti ir nenustatyta papildomų indikacijų, be tų, kurios patvirtintos daugelyje veterinarinio vaisto aprašų, vertinant paskirties gyvūnų saugą ir naudotojų saugą naujų problemų nekilo. Manyta, kad suderintų įspėjimų ir atsargumo priemonių, siūlomų šio vaisto informaciniuose dokumentuose, pakanka preparato naudotojų saugai užtikrinti.

Atsižvelgiant į pateikto liekanų mažėjimo tyrimo rezultatus ir CVMP atliktus skaičiavimus, rekomenduota išlaukos trukmė yra 1 para.

Remiantis pateiktais dokumentais, vištienai ir jos subproduktams pasiūlyta taikyti 5 parų išlauka laikoma saugia vartotojams. Kadangi nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti išlaukos trukmę vištoms dedeklėms, nereikėtų leisti naudoti šio preparato dedeklėms, dedančioms žmonių maistui skirtus kiaušinius.

Per šią kreipimosi procedūrą nebuvo vertinama galima rizika aplinkai, tačiau kadangi siūlomi dozavimo režimai nedidinti ir daugiau indikacijų nenustatyta, veikliosios medžiagos poveikis aplinkai nedidės.

Su Lincocin ir susijusių pavadinimų veterinarinio vaisto naudojimu siejama rizika paprastai kyla dėl maistiniams gyvūnams naudojamų antimikrobinių medžiagų, t. y. tikslinių bakterijų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymosi, atsparių bakterijų ar R faktorių platinimo ir kt.

Nors ši rizika vertinama nevienareikšmiškai, poveikio žmonių sveikatai dėl bakterijų kryžminio atsparumo klindaciminui ir kitoms makrolidų, linkozamidų ir streptograminų grupės medžiagoms galimybė yra reali. Žmonių ir gyvūnų bakterijų atsparumo determinantai yra tie patys. Atsparumas antimikrobinėms medžiagoms gali kelti tiesioginę grėsmę tada, kai paveikia tokius zoonozų sukėlėjus kaip *Campylobacter* ir *Enterococcus* arba gali būti horizontaliai perduodamas žmonių ligų sukėlėjams per mobilius genetinius elementus. Antimikrobinės medžiagos makrolidai, linkozamidai ir streptograminai yra įtrauktos į PSO (2017)<sup>3</sup> sąrašą kaip itin svarbios tam tikrų zoonozų, kuriomis užsikrečia žmonės (pvz., *Campylobacter* infekcijų), gydymui.

### **Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės**

Galima rizika dėl atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymosi, galinčio paveikti preparatų veiksmingumą ir apskritai gyvūnų bei žmonių sveikatą, yra ribojama:

- apribojant vaisto indikacijas – paliekant tik tas, kurios tinkamai pagrįstos duomenimis apie jo veiksmingumą;
- įtraukiant informaciją apie atsparumo antimikrobinei medžiagai būklę ir įspėjimus dėl racionalaus jos naudojimo į veterinarinio vaisto aprašo 4.4 skyrių „Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“, 4.5 skyrių (i) „Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams“ ir 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“;
- persvarstytame suderintame Lincocin veterinarinio vaisto apraše pateikiant saugų ir veiksmingų šio vaisto naudojimą užtikrinančią informaciją.

### **Naudos ir rizikos balanso vertinimas ir išvados**

Lincocin veiksmingumas kiaulių enzootinės pneumonijos, kurią sukelia *M. hyopneumoniae*, gydymui ir metafilaktikai yra įrodytas.

Lincocin veiksmingumas vištų nekrotinio enterito, kurį sukelia *C. perfringens*, gydymui ir metafilaktikai taip pat įrodytas.

Nuspręsta, kad naudotojams šis vaistas kelia nedidelę riziką; siekiant užtikrinti naudotojų saugumą, į preparato informacinius dokumentus įtraukta atitinkama informacija.

Siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, nustatyti reikalavimus atitinkantys išlaukos laikotarpiai.

---

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

Apsvarstęs šios kreipimosi procedūros argumentus ir registruotojo pateiktus duomenis, CVMP padarė išvadą, kad šio vaisto naudojimo kiaulėms ir vištoms naudos ir rizikos balansas tebėra teigiamas atlikus rekomenduojamus informacijos apie šį vaistą pakeitimus.

## **Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį**

Kadangi:

- ši kreipimosi procedūra susijusi su veterinarinio vaisto aprašo, ženklinio ir informacinio lapelio suderinimu;
- CVMP persvarstė registruotojo siūlomą veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį ir apsvarstė visus apskritai pateiktus duomenis,

CVMP rekomendavo iš dalies pakeisti Lincocin ir susijusių pavadinimų, nurodytų I priede, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklinis ir informacinis lapelis pateikti III priede, registracijos pažymėjimus.

### **III priedas**

#### **Veterinarinio vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis**

**I PRIEDAS**  
**VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS**

## 1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Lincocin, 400 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Veiklioji medžiaga:

linkomicinas (linkomicino hidrochloridas) 400 mg/g.

### Pagalbinės medžiagos:

išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

## 3. VAISTO FORMA

Milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu.  
Balti ar balkšvi milteliai.

## 4. KLINIKINIAI DUOMENYS

### 4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Kiaulės ir vištos.

### 4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

#### Kiaulėms

*Mycoplasma hyopneumoniae* sukeltos enzootinės penumonijos gydymas ir metafilaktika.  
Prieš naudojant šį vaistą, grupėje turi būti nustatyta liga.

#### Vištoms

*Clostridium perfringens* sukeltos nekrozinio enterito gydymas ir metafilaktika.  
Prieš naudojant šį vaistą, grupėje turi būti nustatyta liga.

### 4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Negalima naudoti triušiams, žiurkėnams, jūrų kiaulytėms, šinšiloms, arkliams ar atrajotojams, taip pat negalima leisti šių rūšių gyvūnams pasiekti vandenį su linkomicinu, kadangi jis gali sukelti sunkius virškinimo trakto sutrikimus.

Negalima naudoti esant žinomam atsparumui linkozamidams.

Negalima naudoti esant kepenų funkcijos sutrikimui.

### 4.4. Specialieji išpėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Išgeriamo su vaistu sumaišyto vandens kiekis gali mažėti priklausomai nuo ligos sunkumo. Jei kiaulės geria nepakankamai vandens, jas reikia gydyti parenteriniu būdu.

*Mycoplasma hyopneumoniae* jautrumą antimikrobinėms medžiagoms sunku nustatyti *in vitro* dėl techninių kliūčių. Be to, trūksta klinikinių ribinių verčių tiek *M. hyopneumoniae*, tiek *C. perfringens*.

Kai įmanoma, gydymas turi būti pagrįstas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie atsaką į gydymą linkomicinu enzootinės pneumonijos / nekrozinio enterito atvejais.

#### **4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės**

##### Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Šio veterinarinio vaisto naudojimas, pageidautina, turi būti pagrįstas tikslinio patogeno identifikavimu ir bakterijų, išskirtų iš gyvūno, jautrumo tyrimais. Taip pat skaityti 4.4 p.

Naudojant vaistą, reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę ir regioninę antimikrobinių medžiagų naudojimo politiką.

Šį vaistą naudojant ne pagal veterinarinio vaisto aprašo nurodymus, gali padidėti linkomicinui atsparių bakterijų paplitimas ir sumažėti gydymo kitais linkozamidais, makrolidais ir streptograminu B veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Reikia vengti pakartotinio ar ilgalaikio naudojimo, gerinant ūkio valdymą ir higienos praktiką.

##### Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Šiame vaiste yra linkomicino ir laktozės monohidrato, kurie kai kuriems žmonėms gali sukelti alergines reakcijas. Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas linkomicinui ar bet kuriam kitam linkozamidui arba laktozės monohidratui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Reikia stengtis nesukelti ir neįkvėpti dulkių.

Vengti sąlyčio su oda ir akimis.

Naudojant ir maišant vaistą, turi būti naudojamos asmeninės apsaugos priemonės: aprobuotos, nuo dulkių apsaugančios kaukės (vienkartinis pusę veido dengiantis respiratorius, atitinkantis Europos standartą EN149, arba daugkartinis respiratorius, atitinkantis Europos standartą EN140, su EN143 atitinkančiu filtru), pirštinės ir apsauginiai akiniai. Jei po sąlyčio pasireiškia kvėpavimo sutrikimo simptomai, būtina kreiptis į gydytoją ir parodyti šį išpėjimą.

Atsitiktinai patekus ant odos, į akis ar ant gleivinių, užterštą vietą reikia gerai nuplauti dideliu kiekiu vandens. Po sąlyčio paraudus odai ar pasireiškus ilgalaikiam akių dirginimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Po naudojimo rankas ir užterštas odos vietas reikia nedelsiant nuplauti vandeniu ir muilu.

Naudojant šį vaistą, negalima valgyti, gerti ar rūkyti.

#### **4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)**

Retais atvejais kiaulėms pradėjus gerti vandenį su linkomicinu pirmąsias 2 dienas gali pasireikšti viduriavimas, suminkštėti išmatos ir (arba) nežymiai patinti išangė. Retais atvejais kai kurioms kiaulėms gali pasireikšti odos paraudimas ir nestiprus suirzimas. Šie požymiai paprastai praeina savaime per 5–8 dienas nenutraukus gydymo linkomicinu. Retais atvejais pasireiškia alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

#### **4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu**

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis teratogeninis poveikis nenustatytas, nors buvo pastebėtas toksiskumas vaisiui. Veterinarinio vaisto saugumas paskirties rūšių gyvūnams vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu nenustatytas. Naudoti galima tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

#### 4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Galimas antagonizmas tarp linkomicino ir makrolidų, pvz., eritromicino bei kitų baktericidinių antibiotikų, todėl dėl konkuravimo jungiantis prie bakterijos ląstelės 50S ribosominio subvieneto jų nerekomenduojama naudoti kartu.

Linkomicino biologinis prieinamumas gali sumažėti skrandyje esant antacidiniams vaistams, aktyvintajai angliai, pektinui ar kaolinui.

Linkomicinas gali sustiprinti anestetikų ir miorelaksantų poveikį raumenims ir nervams.

#### 4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Naudoti su geriamuoju vandeniu.

##### Dozavimo nurodymai ir rekomenduojamos dozės

Siekiant užtikrinti tikslių dozavimą, kūno svoris turi būti nustatomas kuo tiksliau, kad būtų išvengta per mažų dozių skyrimo.

Vandens su vaistu suvartojimas priklauso nuo gyvūnų fiziologinės ir klinikinės būklės. Siekiant gauti reikiamą dozę, linkomicino koncentraciją reikia atitinkamai koreguoti.

Vandens suvartojimas turi būti dažnai stebimas.

Vanduo su vaistu visą gydymo laikotarpį turi būti vienintelis gyvūnų geriamojo vandens šaltinis.

Pasibaigus gydymo laikotarpiui, vandens tiekimo sistema turi būti tinkamai išvalyta siekiant išvengti subterpanių veikliosios medžiagos kiekių suvartojimo.

##### Dozės

##### Kiaulėms:

enzootinė pneumonija: 10 mg linkomicino 1 kg kūno svorio (atitinka 25 mg vaisto 1 kg kūno svorio), 21 dieną iš eilės.

##### Vištoms:

nekrozinis enteritas: 5 mg linkomicino 1 kg kūno svorio (atitinka 12,5 mg vaisto 1 kg kūno svorio), 7 dienas iš eilės.

Naudotina koncentracija priklauso nuo tikslaus gyvūnų kūno svorio bei išgeriamo vandens kiekio ir gali būti apskaičiuota pagal šią formulę:

$$\frac{\text{Dozė (mg vaisto 1 kg kūno svorio per parą)}}{\text{vidutinis per parą išgeriamo vandens kiekis (litrais gyvūnui)}} \times \frac{\text{vidutinis gydytinų gyvūnų kūno svoris (kg)}}{1} = \text{___ mg vaisto litrai geriamojo vandens}$$

Jei naudojama ne visa pakuotė, rekomenduojama naudoti tinkamai sukalibruotą svėrimo įrangą. Į geriamąjį vandenį reikia įmaišyti tokį paros vaisto kiekį, kad visas vaistas būtų išgertas per 24 val. Vanduo su vaistu turi būti ruošiamas naujai kas 24 valandas. Gyvūnai neturi gauti jokio kito geriamojo vandens.

#### 4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Didesnė nei 10 mg/kg kūno svorio linkomicino dozė kiaulėms gali sukelti viduriavimą ir išmatų suminkštėjimą.

Atsitiktinai perdozavus, gydymą reikia nutraukti ir vėl pradėti gydyti rekomenduojamomis dozėmis. Specifinio priešnuodžio nėra, gydoma simptomiškai.

#### 4.11. Išlauka

##### Kiaulėms:

skerdienai ir subproduktams – 1 para.

#### Vištoms:

skerdienai ir subproduktams – 5 paros.

Neregistruota naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

Farmakoterapinė grupė: sisteminio poveikio antibakterinės medžiagos, linkozamidai.

ATCvet kodas: QJ01FF02.

### **5.1. Farmakodinaminės savybės**

Linkomicinas – linkozamidų grupės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces lincolnensis*, kuris stabdo baltymų sintezę. Linkomicinas jungiasi prie bakterijos ribosomų 50S subvieno šalia peptidiltransferazės centro ir sutrikdo peptidinės grandinės ilgėjimo procesą, sukeldamas priešlaikinį peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos.

Linkomicinas veikia kai kurias grampozityvius bakterijas (*Clostridium perfringens*) ir mikoplazmas (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Nors linkozamidai paprastai laikomi bakteriostatinėmis medžiagomis, jų poveikis priklauso nuo mikroorganizmo jautrumo ir antibiotiko koncentracijos. Linkomicinas gali veikti baktericidiškai arba bakteriostatiškai.

Atsparumas linkomicinui dažniausiai siejamas su plazmidėse esančiais veiksniais (*erm* genais), koduojančiais metilazes, kurios pakeičia ribosomų prisijungimo vietą ir dėl to dažnai pasireiškia kryžminis atsparumas kitiems makrolidų, linkozamidų ir streptograminų grupės antibiotikams. Tačiau dažniausias mikoplazmų atsparumo atsiradimo mechanizmas yra dėl mutacijų pakitusi prisijungimo vieta (chromosominis atsparumas). Aprašytas ir atsparumas linkomicinui dėl efliukso siurblio arba inaktyvinančių fermentų. Dažnai pasitaiko pilnas kryžminis atsparumas tarp linkomicino ir klindamicino.

### **5.2. Farmakokinetinės savybės**

Sugirdytas kiaulėms linkomicinas greitai absorbuojamas. Kiaulėms sugirdžius vieną 22, 55 ir 110 mg/kg kūno svorio linkomicino hidrochlorido dozę, nuo dozės priklausanti linkomicino koncentracija serume nustatoma 24–36 val. po vaisto naudojimo. Didžiausia koncentracija susidaro praėjus 4 val. po vaisto sudavimo. Panašūs rezultatai gaunami vieną kartą sugirdžius 4,4 ir 11 mg/kg kūno svorio dozes kiaulėms: koncentracija nustatoma 12–16 val. po vaisto naudojimo, o didžiausia koncentracija susidaro praėjus 4 val. Norint nustatyti biologinį prieinamumą, kiaulėms buvo naudota viena 10 mg/kg kūno svorio dozė. Linkomicino absorbcija naudojusi burną buvo  $53 \pm 19$  %. Tris dienas iš eilės kiaulėms girdant 22 mg/kg kūno svorio per dieną linkomicino dozę, nustatyta, kad linkomicinas nesikaupė, praėjus 24 val. po vaisto naudojimo serume antibiotiko nenustatyta. Perėjęs žarnyno barjerą linkomicinas plačiai pasiskirsto audiniuose, ypač plaučiuose ir sąnarių ertmėse. Pasiskirstymo tūris yra maždaug 1 litras. Linkomicino pusinės eliminacijos laikas yra daugiau nei 3 val. Vidutiniškai 50 % linkomicino metabolizuojama kepenyse. Linkomicinas pereina enterohepatinę apytaką, išsiskiria nepakitęs arba įvairių metabolitų pavidalu su tulžimi ir šlapimu. Didelės veiklios formos koncentracijos nustatomos žarnyne.

Vištoms linkomicino hidrochloridas buvo girdytas 7 dienas su geriamuoju vandeniu, kuriame koncentracija buvo vidutiniškai 34 mg/l (5,1–6,6 mg/kg kūno svorio). Metabolitai sudarė daugiau negu 75 % bendro likučio kepenyse. Nemetabolizuotas linkomicinas pasižymėjo šiek tiek trumpesniu pusėjimo laiku ( $t_{1/2} = 5,8$  val.) nei bendras likutis. Linkomicinas ir vienas nežinomas metabolitas sudarė > 50 % likučio raumenyse nulinės valandos riboje. Gydomo metu išmatose buvo daugiausiai nemetabolizuotas linkomicinas (60–85 %).

## **6. FARMACINIAI DUOMENYS**

### **6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis,  
laktozės monohidratas.

### **6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai**

Negalima maišyti su jokių kitų veterinariniu vaistu.

### **6.3. Tinkamumo laikas**

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 5 metai.

Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – sunaudoti nedelsiant.

Tinkamumo laikas, atskiedus arba ištirpinus pagal nurodymus, – 24 val.

### **6.4. Specialieji laikymo nurodymai**

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys**

Balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai po 150 g arba buteliai po 1,5 kg miltelių naudoti su geriamuoju vandeniu, uždengti mažo tankio polietileno (MTPE) dangteliu su sandarumą žyminčiu žiedu.

Pakuočių dydžiai:

150 g buteliukas,

1,5 kg butelis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos**

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

*Pildoma nacionaliniu lygiu.*

## **8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)**

*Pildoma nacionaliniu lygiu.*

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

*Pildoma nacionaliniu lygiu.*

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

*Pildoma nacionaliniu lygiu.*

### **DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI**

Pardavimo sąlygos: parduodama tik su veterinariniu receptu.

Naudojimo sąlygos: naudoti prižiūrint veterinarijos gydytojui arba jo tiesiogine atsakomybe.

### **III PRIEDAS**

#### **ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## ŽENKLINIMAS

### DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Buteliukai po 150 g arba buteliai po 1,5 kg

#### 1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS T

Lincocin, 400 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu  
Linkomicinas (linkomicino hidrochloridas)

#### 2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Kiekviename g yra 400 mg linkomicino (linkomicino hidrochlorido).

#### 3. VAISTO FORMA

Milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu.

#### 4. PAKUOTĖS DYDIS

150 g  
1,5 kg

#### 5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Kiaulės ir vištos.

#### 6. INDIKACIJA (-OS)

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

#### 7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

#### 8. IŠLAUKA

Išlauka:

kiaulėms: skerdienai ir subproduktams – 1 para,

vištoms: skerdienai ir subproduktams – 5 paros.

Neregistruota naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

#### 9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

**10. TINKAMUMO DATA**

Tinka iki {mėnuo/metai}: MMM/YY

Atidarius sunaudoti nedelsiant.

Atskiedus ar ištirpinus pagal nurodymus, sunaudoti per 24 val.

**11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Nėra.

**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ  
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI  
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui.

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

**14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“**

Saugoti nuo vaikų.

**15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

*Pildoma nacionaliniu lygiu*

**16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)**

*Pildoma nacionaliniu lygiu*

**17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS**

Serija {numeris}:

## **B. INFORMACINIS LAPELIS**

## INFORMACINIS LAPELIS

Lincocin, 400 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu

### 1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas <ir gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą>

*Pildoma nacionaliniu lygiu*

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą

*Pildoma nacionaliniu lygiu*

### 2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Lincocin, 400 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu

Linkomicinas

### 3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Kiekviename g yra: linkomicino (linkomicino hidrochlorido) 400 mg.

Balti ar balkšvi milteliai.

### 4. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulėms

*Mycoplasma hyopneumoniae* sukeltos enzootinės penumonijos gydymas ir metafilaktika.

Prieš naudojant šį vaistą, grupėje turi būti nustatyta liga.

Vištomis

*Clostridium perfringens* sukeltos nekrozinio enterito gydymas ir metafilaktika.

Prieš naudojant šį vaistą, grupėje turi būti nustatyta liga.

### 5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Negalima naudoti triušiams, žiurkėnams, jūrų kiaulytėms, šinšiloms, arkliams ar atrajotojams ir negalima leisti šių rūšių gyvūnams pasiekti vandenį su linkomicinu, kadangi jis gali sukelti sunkius virškinimo trakto sutrikimus.

Negalima naudoti esant žinomam atsparumui linkozamidams.

Negalima naudoti esant kepenų funkcijos sutrikimui.

### 6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Retais atvejais kiaulėms pradėjus gerti vandenį su linkomicinu pirmąsias 2 dienas gali pasireikšti viduriavimas, suminkštėti išmatos ir (arba) nežymiai patinti išangė. Retais atvejais kai kurioms kiaulėms gali pasireikšti odos paraudimas ir nestiprus suirzimas. Šie požymiai paprastai praeina savaime per 5–8 dienas nenutraukus gydymo linkomicinu. Retais atvejais pasireiškia alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokią šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

## **7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)**

Kiaulės ir vištos.

## **8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Naudoti su geriamuoju vandeniu.

Dozavimo nurodymai ir rekomenduojamos dozės:

Siekiant užtikrinti tikslų dozavimą, kūno svoris turi būti nustatomas kuo tiksliau, kad būtų išvengta per mažų dozių skyrimo.

Vandens su vaistu suvartojimas priklauso nuo gyvūnų fiziologinės ir klinikinės būklės. Siekiant gauti reikiamą dozę, linkomicino koncentraciją reikia atitinkamai koreguoti.

Vandens suvartojimas turi būti dažnai stebimas.

Vanduo su vaistu visą gydymo laikotarpį turi būti vienintelis gyvūnų geriamojo vandens šaltinis.

Pasibaigus gydymo laikotarpiui, vandens tiekimo sistema turi būti tinkamai išvalyta siekiant išvengti subterpinių veikliosios medžiagos kiekių suvartojimo.

Dozės

Kiaulėms:

enzootinė pneumonija: 10 mg linkomicino 1 kg kūno svorio (atitinka 25 mg vaisto 1 kg kūno svorio), 21 dieną iš eilės;

Vištoms:

nekrozinis enteritas: 5 mg linkomicino 1 kg kūno svorio (atitinka 12,5 mg vaisto 1 kg kūno svorio), 7 dienas iš eilės.

Naudotina koncentracija priklauso nuo tikslaus gyvūnų kūno svorio bei išgeriamo vandens kiekio ir gali būti apskaičiuota pagal šią formulę:

$$\frac{\text{Dozė (mg vaisto 1 kg kūno svorio per parą)}}{\text{Vidutinis per parą išgeriamo vandens kiekis (litrais gyvūnui)}} \times \text{Vidutinis gydytinų gyvūnų kūno svoris (kg)} = \text{___ mg vaisto litrai geriamojo vandens}$$

## **9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO**

Jei naudojama ne visa pakuotė, rekomenduotina naudoti tinkamai sukalibruotą svėrimo įrangą. Į geriamąjį vandenį reikia įmaišyti tokį paros vaisto kiekį, kad visas vaistas būtų išgertas per 24 val. Vanduo su vaistu turi būti ruošiamas naujai kas 24 valandas. Gyvūnai neturi gauti jokio kito geriamojo vandens.

## **10. IŠLAUKA**

### Kiaulėms:

skerdienai ir subproduktams – 1 para.

### Vištom:

skerdienai ir subproduktams – 5 paros.

Neregistruota naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

## **11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI**

Saugoti nuo vaikų.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po „Tinka iki“. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – sunaudoti nedelsiant.

Tinkamumo laikas, atskiedus arba ištirpinus pagal nurodymus, – 24 val.

## **12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI**

### Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Išgeriamo su vaistu sumaišyto vandens kiekis gali mažėti priklausomai nuo ligos sunkumo. Jei kiaulės geria nepakankamai vandens, jas reikia gydyti parenteriniu būdu.

*Mycoplasma hyopneumoniae* jautrumą antimikrobinėms medžiagoms sunku nustatyti *in vitro* dėl techninių kliūčių. Be to, trūksta klinikinių ribinių verčių tiek *M. hyopneumoniae*, tiek *C. perfringens*. Kai įmanoma, gydymas turi būti pagrįstas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie atsaką į gydymą linkomicinu enzoitinės pneumonijos / nekrozinio enterito atvejais.

### Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Šio veterinarinio vaisto naudojimas, pageidautina, turi būti pagrįstas tikslinio patogeno identifikavimu ir bakterijų, išskirtų iš gyvūno, jautrumo tyrimais. Taip pat skaityti punktą „Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“.

Naudojant vaistą, reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę ir regioninę antimikrobinių medžiagų naudojimo politiką.

Šį vaistą naudojant ne pagal veterinarinio vaisto aprašo nurodymus, gali padidėti linkomicinui atsparių bakterijų paplitimas ir sumažėti gydymo kitais linkozamidais, makrolidais ir streptograminu B veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Reikia vengti pakartotinio ar ilgalaikio naudojimo, gerinant ūkio valdymą ir higienos praktiką.

### Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Šiame vaiste yra linkomicino ir laktozės monohidrato, kurie kai kuriems žmonėms gali sukelti alergines reakcijas. Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas linkomicinui ar bet kuriam kitam linkozamidui arba laktozės monohidratui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Reikia stengtis nesukelti ir neįkvėpti dulkių.

Vengti sąlyčio su oda ir akimis.

Naudojant ir maišant vaistą, turi būti naudojamos asmeninės apsaugos priemonės: aprobuotos, nuo dulkių apsaugančios kaukės (vienkartinis pusę veido dengiantis respiratorius, atitinkantis Europos standartą EN149, arba daugkartinis respiratorius, atitinkantis Europos standartą EN140, su EN143 atitinkančiu filtru), pirštinės ir apsauginiai akiniai. Jei po sąlyčio pasireiškia kvėpavimo sutrikimo simptomai, būtina kreiptis į gydytoją ir parodyti šį įspėjimą.

Atsitiktinai patekus ant odos, į akis ar ant gleivinių, užterštą vietą reikia gerai nuplauti dideliu kiekiu vandens. Po sąlyčio paraudus odai ar pasireiškus ilgalaikiam akių dirginimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę. Po naudojimo rankas ir užterštas odos vietas reikia nedelsiant nuplauti vandeniu ir muilu. Naudojant šį vaistą, negalima valgyti, gerti ar rūkyti.

#### Vaikingumas ir laktacija

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis teratogeninis poveikis nenustatytas, nors buvo pastebėtas toksiskumas vaisiui. Veterinarinio vaisto saugumas paskirties rūšių gyvūnams vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu nenustatytas. Naudoti galima tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

#### Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Galimas antagonizmas tarp linkomicino ir makrolidų, pvz., eritromicino bei kitų baktericidinių antibiotikų, todėl dėl konkuravimo jungiantis prie bakterijos ląstelės 50S ribosominio subvieneto jų nerekomenduojama naudoti kartu.

Linkomicino biologinis prieinamumas gali sumažėti skrandyje esant antacidiniams vaistams, aktyvintajai angliai, pektinui ar kaolinui.

Linkomicinas gali sustiprinti anestetikų ir miorelaksantų poveikį raumenims ir nervams.

#### Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Didesnė nei 10 mg/kg kūno svorio linkomicino dozė kiaulėms gali sukelti viduriavimą ir išmatų suminkštėjimą.

Atsitiktinai perdozavus, gydymą reikia nutraukti ir vėl pradėti gydyti rekomenduojamomis dozėmis. Specifinio priešnuodžio nėra, gydoma simptomiškai.

#### Nesuderinamumai

Negalima maišyti su jokių kitų veterinarinių vaistų.

### **13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

### **14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA**

*Pildoma nacionaliniu lygiu.*

### **15. KITA INFORMACIJA**

#### **Farmakodinaminės savybės**

Linkomicinas – linkozamidų grupės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces lincolnensis*, kuris stabdo baltymų sintezę. Linkomicinas jungiasi prie bakterijos ribosomų 50S subvieneto šalia peptidiltransferazės centro ir sutrikdo peptidinės grandinės ilgėjimo procesą, sukeldamas priešlaikinį peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos.

Linkomicinas veikia kai kurias grampozityvius bakterijas (*Clostridium perfringens*) ir mikoplazmas (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Nors linkozamidai paprastai laikomi bakteriostatinėmis medžiagomis, jų poveikis priklauso nuo mikroorganizmo jautrumo ir antibiotiko koncentracijos. Linkomicinas gali veikti baktericidiškai arba bakteriostatiškai.

Atsparumas linkomicinui dažniausiai siejamas su plazmidėse esančiais veiksniais (*erm* genais), koduojančiais metilazes, kurios pakeičia ribosomų prisijungimo vietą ir dėl to dažnai pasireiškia

kryžminis atsparumas kitiems makrolidų, linkozamidų ir streptograminų grupės antibiotikams. Tačiau dažniausias mikoplazmų atsparumo atsiradimo mechanizmas yra mutacijų metu pakitusi prisijungimo vieta (chromosominis atsparumas). Aprašytas ir atsparumas linkomicinui dėl efliukso siurblio arba inaktyvinančių fermentų. Dažnai pasitaiko pilnas kryžminis atsparumas tarp linkomicino ir klindamicino.

### **Farmakokinetinės savybės**

Sugirdytas kiaulėms linkomicinas greitai absorbuojamas. Kiaulėms sugirdžius vieną 22, 55 ir 110 mg/kg kūno svorio linkomicino hidrochlorido dozę, nuo dozės priklausanti linkomicino koncentracija serume nustatoma 24–36 val. po vaisto naudojimo. Didžiausia koncentracija susidaro praėjus 4 val. Po vaisto sudavimo. Panašūs rezultatai gaunami vieną kartą sugirdžius 4,4 ir 11 mg/kg kūno svorio dozes kiaulėms: koncentracija nustatoma 12–16 val. po vaisto naudojimo, o didžiausia koncentracija susidaro praėjus 4 val. Norint nustatyti biologinį prieinamumą, kiaulėms buvo naudota viena 10 mg/kg kūno svorio dozė. Linkomicino absorbcija naudojant per burną buvo  $53 \pm 19$  %. Tris dienas iš eilės kiaulėms girdant 22 mg/kg kūno svorio per dieną linkomicino dozę, nustatyta, kad linkomicinas nesikaupė, praėjus 24 val. po vaisto naudojimo serume antibiotiko nenustatyta. Perėjęs žarnyno barjerą linkomicinas plačiai pasiskirsto audiniuose, ypač plaučiuose ir sąnarių ertmėse. Pasiskirstymo tūris yra maždaug 1 litras. Linkomicino pusinės eliminacijos laikas yra daugiau nei 3 val. Vidutiniškai 50 % linkomicino metabolizuojama kepenyse. Linkomicinas pereina enterohepatinę kraujo apytaką, išsiskiria nepakitęs arba įvairių metabolitų pavidalu su tulžimi ir šlapimu. Didelės veiklios formos koncentracijos nustatomos žarnyne.

Vištoms linkomicino hidrochloridas buvo girdytas 7 dienas su geriamuoju vandeniu, kuriame koncentracija buvo vidutiniškai 34 mg/litre (5,1–6,6 mg/kg kūno svorio). Metabolitai sudarė daugiau negu 75 % bendro likučio kepenyse. Nemetabolizuotas linkomicinas pasižymėjo šiek tiek trumpesniu pusėjimo laiku ( $t_{1/2} = 5,8$  val.) nei bendras likutis. Linkomicinas ir vienas nežinomas metabolitas sudarė > 50 % likučio raumenyse nulinės valandos riboje. Gydomo metu išmatose buvo daugiausiai nemetabolizuotas linkomicinas (60–85 %).

### **Pakuočių dydžiai**

Balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai po 150 g arba buteliai po 1,5 kg miltelių naudoti su geriamuoju vandeniu, uždengti mažo tankio polietileno (MTPE) dangteliais su sandarumą žyminčiu žiedu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su registruotojo vietiniu atstovu.