

I pielikums

Zāļu nosaukumi, farmaceitiskā forma, veterināro zāļu stiprums, dzīvnieku sugas, lietošanas veids, pieteikuma iesniedzējs dalībvalstīs

Dalībvalsts / EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Beļģija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Linkomicīns (linkomicīna hidrohlorīda veidā)	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas, mājputni (broileri)	Iekšķīgai lietošanai (ar dzeramo ūdeni)
Dānija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Linkomicīna hidrohlorīds	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomicīna hidrohlorīds	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomicīna hidrohlorīds	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomicīna hidrohlorīds	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas, vistas	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Īrija	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Linkomicīna hidrohlorīds	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni

Dalībvalsts / EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Polija	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	Linkomicīns (linkomicīna hidrohlorīda veidā)	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas, vistas	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Apvienotā Karaliste	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Linkomicīns	400 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas	Lietošanai ar dzeramo ūdeni

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Lincocin un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Lincocin ir pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, kas satur 400 mg linkomicīna uz gramu produkta. Aktīvā viela linkomicīns ir linkozamīda antibiotika, un to izstrādā *Streptomyces lincolnensis*. Tas ir bakteriostatisks un galvenokārt darbojas pret grampozitīvām baktērijām (gan aerobām, gan anaerobām), gramnegatīvām anaerobām baktērijām un mikoplazmu.

2016. gada 5. jūlijā Eiropas Komisija saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 34. pantu iesniedza Eiropas Zāļu aģentūrai pārvērtēšanas paziņojumu par *Lincocin* un sinonīmiskajiem nosaukumiem. Eiropas Komisija pārvērtēja šo jautājumu, jo dalībvalstis (ES/EEZ) bija iekšēji pieņēmušas atšķirīgus lēmumus, kā rezultātā ir radušās neatbilstības *Lincocin* un sinonīmisko nosaukumu (turpmāk —*Lincocin*) zāļu aprakstā.

Galvenās zāļu apraksta neatbilstības jomas ir norādītas tālāk.

- Mērķa sugas
- Indikācijas
- Devas
- Ierobežojumu periodi

2. Pieejamo datu apspriešana

Cūkas

Cūkas jau bija apstiprinātas kā mērķa suga visām zālēm, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra. Attiecībā uz *Brachyspira hyodysenteriae* un/vai citu pret linkomicīnu jutīgu baktēriju izraisītas cūku dizentērijas ārstēšanu un metafilaksi reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku pētījumu datus par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK) (tostarp 2016. gadā īpašnieka veiktu pētījumu datus), kā arī datus, kas iegūti klīniskajos pētījumos un zinātniskajās publikācijās. Lai gan nav standartizētas metodikas MIK noteikšanai antibiotikām pret *B. hyodysenteriae*, bija redzams, ka attiecībā uz *in vitro* jutīguma datiem lielākā daļa izolātu neatrodas pārredzamā savvaļas tipa populācijā. Iesniegtie klīniskie dati liecina, ka *Lincocin* bija efektīvas *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas ārstēšanā, tomēr attiecīgie pētījumi tika veikti laikposmā no 1977. līdz 1993. gadam, un lielākajā daļā iesniegto klīnisko pētījumu izolātu MIK netika noteikta. Tādēļ augstais *in vitro* rezistences līmenis pret *B. hyodysenteriae* baktērijām rada lielu nenoteiktību attiecībā uz *Lincocin* klīnisko efektivitāti. Turklāt nesen saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu veiktā pārvērtēšanas procedūrā visām veterinārajām zālēm, kas satur linkomicīna un spektinomīcīna kombināciju, ko paredzēts lietot iekšķīgi cūkām vai cāļiem (EMA/V/A/110)¹, CVMP secināja, ka *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas indikācijas nav pietiekami pamatotas un tās jāsvītro no zāļu apraksta. Tā kā secinājumus no iepriekš minētās pārvērtēšanas procedūras (EMA/V/A/110) var ekstrapolēt uz pašreiz notiekošo procedūru, CVMP secināja, ka šī indikācija jāsvītro arī no *Lincocin* zāļu apraksta.

¹ CVMP atzinums par pārvērtēšanas procedūru (EMA/V/A/110) saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas satur linkomicīna un spektinomīcīna kombināciju iekšķīgai lietošanai cūkām un/vai mājputniem — [saite](#)

Pamatojot *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšanu un metafīlaksi, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* jutīguma datus, tostarp nesen īpašnieka veikta pētījuma datus un klīniskos datus, tostarp datus, kas iegūti lauka pētījumos.

Jāatzīmē, ka nav standartizētu procedūru pret mikoplazmām izmantoto antibakteriālo līdzekļu MIK testēšanai, kā arī trūkst klīnisko pārtraukumpunktu; šo iemeslu dēļ ir grūti salīdzināt dažādu pētījumu rezultātus. Tomēr, pamatojoties uz sniegtajiem MIK datiem, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka 2016. gadā veikto pētījumu, var secināt, ka *M. hyopneumoniae* jutīguma modelis attiecībā pret linkomicīnu pēdējo 20–25 gadu laikā nav būtiski mainījies.

Attiecībā uz klīniskajiem datiem jāatzīmē, ka vairāki reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie pētījumi tika veikti ar linkomicīnu saturošu barības maisījumu. Divos pētījumos tika pētīta šķīstošā pulvera un premiksa bioekvivalence, taču to nevarēja oficiāli uzrādīt. Tomēr, tā kā, lietojot šķīstošo pulveri, farmakokinētiskie parametri bija lielāki un ir vispāratzīts, ka šķīstošie pulveri parasti nodrošina labāku aktīvās vielas bioloģisko pieejamību nekā barības maisījumi, CVMP piekrita tam, ka klīniskos rezultātus, kas saistīti ar premiksu, var ekstrapolēt uz šķīstošo pulveri. Tiek uzskatīts, ka daži pētījumi, kuros linkomicīns tika lietots barībā, uzrādīja terapeitisku un/vai metafīlaktisku iedarbību pret enzootisko pneimoniju. Šajos pētījumos lietotās devas atbilst ierosinātajai devai — 10 mg/kg ķermeņa masas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī sniedza papildu datus no viena pētījuma, kurā tika pētīta linkomicīna kā šķīstoša pulvera efektivitāte, to lietojot kopā ar dzeramo ūdeni, cūkām saimniecībā, kurā bija problēmas ar enzootisko pneimoniju. Kopumā, ņemot vērā procedūras apjomu, CVMP uzskatīja, ka indikācija „*Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšana un metafīlakse” ir pienācīgi pamatota.

Papildus tam CVMP uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai” jāiekļauj šāds brīdinājums:

„Tehnisku ierobežojumu dēļ *Mycoplasma hyopneumoniae* jutīgumu pret antibiotikām ir grūti pārbaudīt *in vitro*. Turklāt gan *M. hyopneumoniae*, gan *C. perfringens* trūkst klīnisko pārtraukumpunktu. Ja iespējams, terapija jābalsta uz vietējo (reģionālo, saimniecības līmeņa) epidemioloģisko informāciju par enzootiskās pneimonijas/nekrotiskā enterīta atbildes reakciju, izmantojot linkomicīna terapiju.”

Indikācijas devu režīms netika mainīts un 21 dienu pēc kārtas saglabājās 10 mg linkomicīna/kg ķermeņa masas dienā. Tomēr zāļu apraksta 4.9. apakšpunkts „Devas un lietošanas veids” tika grozīts galvenokārt, lai precizētu informāciju.

Attiecībā uz zāļu ierobežojumu periodu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza apmierinošu atlieku izvadīšanas pētījumu cūkām. Pētījumā iekļauto dzīvnieku skaits (18 kastrēti tēviņi un 18 mātītes), kā arī to svars (36,5 kg līdz 71 kg) bija atbilstošs. Lietotā deva (apmēram 10 mg linkomicīna/kg ķermeņa masas dienā, lietojot kopā ar dzeramo ūdeni) tika uzskatīta par ieteicamo maksimālo linkomicīna daudzumu produktā. Kaušanas laiki (0 stundas pēc 3 dienu ilgas zāļu lietošanas un 0, 6, 12 un 24 stundas pēc 21 dienas ilgas zāļu lietošanas) bija labi sadalīti, lai pamatotu ierosināto nulle dienu ierobežojumu periodu. GC/MS analīzes metodes apraksts un validācija tika uzskatīta par pieņemamu.

Balstoties uz pētījuma rezultātiem un CVMP veiktajiem aprēķiniem, tika secināts, ka cūkgaļas un blakusproduktu nulles dienu ierobežojumu periods patērētājiem var nebūt drošs, jo pirmais laiks, kad visi paraugu rādītāji bija zemāki par to attiecīgajiem maksimāli pieļaujamajiem atlieku daudzumiem (MRL), bija 12 stundas. Cūkgaļai un blakusproduktiem tika ieteikts 1 dienu ilgs ierobežojumu periods, jo tas nodrošina pietiekamu drošuma rezervi.

Cāļi

Cāļi ir apstiprināti kā mērķa suga Beļģijā, Francijā, Ungārijā un Polijā.

Lai pamatotu piedāvāto saskaņoto indikāciju *Clostridium perfringens* izraisīta nekrotiskā enterīta ārstēšanai un metafilaksei, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* jutīguma datus, tostarp 2016. gadā īpašnieka veikta pētījuma datus, klīnisko pētījumu datus un datus no zinātniskajām publikācijām.

Publicētās literatūras un paša reģistrācijas apliecības īpašnieka pētījuma dati liecina, ka MIK sadalījums linkomicīnam bija plašs un daudzveidīgs. Piemēram, rezultāti, kas tika iegūti pētījumā ar 92 Eiropas izolātiem, ko 2016. gadā veica reģistrācijas apliecības īpašnieks, uzrādīja MIK diapazonu no 0,5 µg/ml līdz >256 µg/ml un trimodālu MIK sadalījumu attiecībā uz linkomicīna lietošanu pret *C. perfringens* (maksimumi 1 µg/ml, 8 µg/ml un >256 µg/ml), un lielākā daļa izolātu neatrodas pārrēdzamā savvaļas tipa populācijā. Šie rezultāti ir līdzīgi arī lielākajā daļā iepriekšējo pētījumu. Tika secināts, ka *C. perfringens* jutīguma modelis attiecībā pret linkomicīnu pēdējo 25 gadu laikā nav būtiski mainījies. Tomēr nebija nekādu pārliecinošu pierādījumu tam, ka *C. perfringens* celmi ar augstu MIK varētu būt klīniski rezistenti pret linkomicīnu. No subklīniskās infekcijas modeļa tika iegūti pierādījumi tam, ka MIK vērtības, kas pārsniedz pārrēdzamas savvaļas tipa populācijas īpašības, ne vienmēr ir saistītas ar linkomicīna klīnisko efektivitāti (Lanckriet *et al.*, 2010)². Iespējams, ka linkomicīna vietējā koncentrācija zarnās pārsniedz nesavvaļas tipa izolātu MIK.

Devu titrēšanas pētījumā tika pētīts dažādu līmeņu linkomicīna terapeitiskā iedarbība uz nekrotisko enterītu broileriem simulētos dabiskos apstākļos, lietojot linkomicīnu kopā ar dzeramo ūdeni. Tika aprēķināts, ka koncentrācija 16,9 mg/l ir minimālā deva, kas nodrošinātu maksimālu iedarbību; tas atbilst aprēķinātajai devai 3,9 mg/kg ķermeņa masas. Deva 3,9 mg/kg ķermeņa masas tika pētīta vēl divos pētījumos ar līdzīgiem modeļiem simulētos dabīgos apstākļos. Abos šajos pētījumos tika iekļauti 1116 putni, kas tika sadalīti terapijas un negatīvās kontroles grupās. Abos pētījumos tika konstatētas ievērojamas atšķirības attiecībā uz mirstības rādītājiem starp putniem, kuri tika ārstēti ar linkomicīnu (attiecīgi 0 % un 0,7 %), un putniem, kas bija iekļauti negatīvās kontroles grupā (attiecīgi 14 % un 7,5 %). Lai gan pētījumi tika veikti ASV 20. gadsimta 80. gados un divos pētījumos izolātu, kas ir atbildīgi par nekrotisko enterītu, MIK nav zināma, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir noteicis MIK *C. perfringens* izolātiem, kas iegūti no cāļiem ASV 20. gadsimta 90. gados. Salīdzinot ar nesenākiem ES iegūtiem izolātiem (2011.–2016. gads), MIK sadalījums ir līdzīgs — trimodāls, ar maksimumiem, kas atšķiras augstākais par vienu divkārtotu atšķaidīšanu. Tiek uzskatīts, ka šie dati ļauj ekstrapolēt secinājumus, kas iegūti iepriekš minētajos 20. gadsimta 80. gados ASV veiktajos pētījumos, uz pašreizējo situāciju ES.

Tādējādi, ņemot vērā to, ka *C. perfringens* jutīguma modelis pret linkomicīnu pēdējo 25 gadu laikā nav būtiski mainījies un nav noteikta saistība starp MIK un klīnisko efektivitāti, kā arī ņemot vērā procedūras kontekstu, CVMP uzskatīja, ka indikācija ir pienācīgi pamatota un tādējādi cāļus var saglabāt kā mērķa sugu.

Cāļiem pašlaik apstiprinātā deva un saskaņotais priekšlikums bija lietot 3–6 mg linkomicīna uz kg ķermeņa masas katru dienu 7 dienas pēc kārtas. Šķita, ka tas atbilst devām, kas novērtētas iesniegtajos pētījumos, tomēr divu veidu devu diapazons bez skaidriem norādījumiem lietotājam par to, kā lietot zāles augstākajā vai apakšējā diapazona robežā, tika uzskatīts par neskaidru. Tika uzskatīts, ka ieteicama bija viena (optimāla) deva. Pamatojoties uz pieejamiem datiem un ņemot vērā ūdens uzņemšanas mainīgo daudzumu un līdz ar to arī ārstēto dzīvnieku uzņemto devu, tika ierosināta deva 5 mg linkomicīna uz kg ķermeņa masas 7 dienu garumā. Tā pārsniedza devas novērtēšanas pētījumā noteikto minimālo efektīvo devu (3,9 mg/kg) un iekļāvās diapazonā, kas tika testēts devu apstiprināšanas un mērķa dzīvnieku drošuma pētījumos. CVMP atzina grūtības vienreizējas devas noteikšanā un piekrita, ka (lai gan tas ir zināmā mērā patvaļīgi izvēlēts) priekšlikums par devu 5 mg linkomicīna uz kg ķermeņa masas 7 dienu garumā ir pieņemams.

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

Minimālā efektīvā deva ir apmēram 4 mg/kg uz kg ķermeņa masas, un ar šo devu iegūtu maksimālo terapeitisko indeksu. Tomēr, ņemot vērā aktīvās vielas uzņemšanas mainīgo daudzumu, kas var rasties, lietojot zāles kopā ar dzeramo ūdeni, un linkomicīna labo drošuma profilu, devas, kas pārsniedz minimālo efektīvo devu, lietošana tika uzskatīta par attaisnojamu.

Turklāt zāļu apraksta 4.9. apakšpunkta „Devas un lietošanas veids” formulējums tika būtiski grozīts galvenokārt, lai precizētu informāciju.

Attiecībā uz zāļu ierobežojumu perioda noteikšanu cāļiem nav veikti atlieku izdalīšanās pētījumi ar *Lincocin*, izmantojot modernu (HPLC) pārbaudes metodi. Ir pieejami vecāki pētījumi, kuros izmantotas mikrobioloģiskās metodes, un šo pētījumu rezultāti liecina, ka nulles dienu ierobežojumu periods būtu atbilstošs; tomēr tiek uzskatīts, ka šie pētījumi nav veikti atbilstīgi pašreizējiem standartiem.

Mūsdienīgs atlieku izdalīšanās pētījums tika veikts ar šķīstošu pulveri, kas satur linkomicīna un spektinomicīna kombināciju. Linkomicīna deva bija aptuveni 3 līdz 5 reizes lielāka par ieteicamo *Lincocin* devu. Atlieku daudzumi audos tika mērīti kombinētos paraugos, kas ņemti no 4 putniem 0, 2 un 7 dienas pēc terapijas beigām. Divas dienas pēc terapijas beigām atlieku daudzums aknās, nierēs un muskuļos bija zem MRL. Vienā no trīs kombinētajiem muskuļu paraugiem atlieku daudzums bija nedaudz virs MRL (57 µg/kg, salīdzinot ar 50 µg/kg). Balstoties uz novēroto izdalīšanās tendenci, tika pierādīts, ka kombinētajam preparātam ir piemērots 5 dienu ierobežojumu periods.

CVMP atzīmēja, ka būtu vēlams veikt atlieku izdalīšanās pētījumu, izmantojot *Lincocin* vienu pašu (vai bioekvivalentas zāles). Tomēr, ņemot vērā to, ka pētījumā sniegtā linkomicīna deva bija vairākas reizes lielāka par ieteikto *Lincocin* devu un terapijas ilgums bija līdzīgs, tika uzskatīts, ka pieejamais pētījums uzrāda samērā konservatīvu rezultātu, neskatoties uz to, ka netika aplūkota iespējama farmakokinētiskā mijiedarbība starp linkomicīnu un spektinomicīnu. Šā iemesla dēļ iepriekš minēto pētījumu varēja pieņemt *Lincocin* ierobežojumu perioda noteikšanai cāļu gaļai un blakusproduktiem.

Attiecīgi tika uzskatīts, ka ierosinātais 5 dienu ierobežojumu periods var tikt pieņemts par drošu ieteiktajam devu režīmam — 5 mg linkomicīna uz kg ķermeņa masas 7 dienu garumā. Turklāt vecāki pētījumi ar *Lincocin*, kas tika veikti ar cāļiem un kuros izdalīto atlieku daudzuma noteikšanai tika izmantota mikrobioloģiska metode, sniedz papildu pārliecību, ka 5 dienu ierobežojumu periods patērētājiem ir drošs.

Attiecībā uz dējējvistām nav datu, lai pierādītu ierobežojumu periodu olām, tādēļ zāļu lietošana nav atļauta dējējputniem, kas dēj olas lietošanai pārtikā.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Šis ieguvumu un riska novērtējums tiek veikts Direktīvas 2001/82/EK 34. panta kontekstā, kura pašreizējās procedūras mērķis ir panākt *Lincocin* un sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas nosacījumu saskaņošanu ES valstīs. Pārvērtēšanas rezultātā pilnībā tiks saskaņots zāļu apraksts. Šajā novērtējumā galvenā uzmanība tiek pievērsta jautājumam par saskaņošanu, kas var mainīt ieguvumu un riska attiecību.

Lincocin ir pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, kas satur 400 mg linkomicīna uz gramu produkta. Aktīvā viela linkomicīns ir linkozamīda antibiotika, un to izstrādā *Streptomyces lincolnensis*. Tas ir bakteriostatisks un galvenokārt darbojas pret grampozitīvām baktērijām (gan aerobām, gan anaerobām), gramnegatīvām anaerobām baktērijām un mikoplazmu.

Ieguvumu novērtējums

Balstoties uz sniegtajiem datiem, var pamatot tālāk norādītās *Lincocin* un sinonīmisko nosaukumu lietošanas indikācijas.

Cūkas:

Mycoplasma hyopneumoniae izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšana un metafilakse.

Cāļi:

Clostridium perfringens izraisīta nekrotiskā enterīta ārstēšanu un metafilakse.

Cūkas

Lai pamatotu *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšanu un metafilaksi, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* jutīguma datus, tostarp īpašnieka nesen veikta pētījuma datus un klīniskos datus, tostarp lauka pētījumos iegūtus datus.

Neskatoties uz standartizētu procedūru antibakteriālo līdzekļu pret mikoplazmu MIK testēšanai un klīnisko pārtraukumpunktu trūkumu, pamatojoties uz iesniegtajiem MIK datiem, tika secināts, ka *M. hyopneumoniae* jutīguma modelis attiecībā pret linkomicīnu pēdējo 20–25 gadu laikā nav būtiski mainījies.

Iesniegtie klīniskie dati apliecināja, ka *Lincocin* bija efektīvas *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšanā un metafilaksē, lietojot 10 mg/kg linkomicīna uz kg ķermeņa masas 21 dienu pēc kārtas.

Lincocin lietošanas ieguvumu un riska attiecība *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas ārstēšanā tiek uzskatīta par negatīvu; tas ir saistīts ar iegūtās rezistences attīstību un augsto nenoteiktības līmeni par tās ietekmi *in vivo* efektivitātes ziņā. Lietošanas indikāciju pret *B. hyodysenteriae* izraisītu cūku dizentēriju vairs nevarēja saglabāt, un tā tika svītrotā.

Cāļi

Lai pamatotu piedāvāto saskaņoto indikāciju *Clostridium perfringens* izraisīta nekrotiskā enterīta ārstēšanai un metafilaksei, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* jutīguma datus, tostarp 2016. gadā īpašnieka veikta pētījuma datus, klīnisko pētījumu datus un datus no zinātniskajām publikācijām.

Publicētās literatūras un paša reģistrācijas apliecības īpašnieka *in vitro* dati liecina, ka MIK linkomicīnam bija plaša diapazons un daudzveidīgas. Tika secināts, ka *C. perfringens* jutīguma modelis attiecībā pret linkomicīnu pēdējo 25 gadu laikā nav būtiski mainījies. Tomēr nebija nekādu pārliecinošu pierādījumu tam, ka *C. perfringens* celmi ar augstu MIK varētu būt klīniski rezistenti pret linkomicīnu.

Iesniegtie klīniskie dati apliecināja, ka *Lincocin* bija efektīvas *C. perfringens* izraisīta nekrotiskā enterīta ārstēšanā un metafilaksē, lietojot 5 mg/kg linkomicīna uz kg ķermeņa masas 7 dienas pēc kārtas.

Riska novērtējums

Tā kā CVMP ieteiktie devu režīmi nav palielināti un indikācijas nav paplašinātas attiecībā uz tām, kas apstiprinātas vairumā zāļu aprakstu, mērķa dzīvnieku drošības un lietotāju drošības novērtējums neradīja jaunus jautājumus. Saskaņotie brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas piedāvāti zāļu aprakstā, tika uzskatīti par piemērotiem, lai nodrošinātu zāļu lietotāju drošību.

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti atlieku izdalīšanās pētījumā, un CVMP veiktos aprēķinus, tika ieteikts 1 dienu ilgs ierobežojumu periods.

Pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju, piedāvātais 5 dienu ierobežojumu periods cāļu gaļai un blakusproduktiem tika uzskatīts par drošu patērētājiem. Tā kā nav datu, lai pamatotu ierobežojumu periodu dējējvistām, zāļu lietošana nav atļauta dējējputniem, kas dēj olas lietošanai pārtikā.

Iespējamais vides apdraudējums nav uzskatāms par daļu no šīs pārvērtēšanas procedūras. Tomēr, tā kā devu režīmi un indikācijas nav paplašinātas, aktīvās vielas iedarbība uz vidi nepalielinās.

Ar *Lincocin* un sinonīmisko nosaukumu lietošanu saistītie riski ir tādi paši, kā parasti tiek attiecināti uz antibakteriāliem līdzekļiem, kurus lieto produktīvo dzīvnieku ārstēšanai, t. i., mērķa baktēriju pretmikrobu rezistences attīstība, rezistentu baktēriju/rezistences faktoru izplatīšanās utt.

Lai arī šie riski nav viennozīmīgi izvērtēti, pastāv iespējamība ietekmēt cilvēku veselību; tas saistīts ar savstarpēju rezistenci pret klindamicīnu un citām makrolīdu, linkozamīdu un streptogramīnu grupas vielām. Cilvēka un dzīvnieku baktērijām ir vienādi rezistentie faktori. Rezistence var būt tieša problēma attiecībā uz zoonozes patogēniem, piemēram, *Campylobacter* un *Enterococcus*; tos var pārnest horizontāli uz cilvēka patogēniem ar mobilu ģenētisko elementu starpniecību. Makrolīdus, linkozamīdus un streptogramīnus saturoši pretmikrobu līdzekļi ir iekļauti PVO (2017) sarakstā³ kā kritiski svarīgi noteiktu cilvēku zoonozes infekciju (piemēram, *Campylobacter* infekciju) ārstēšanai.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Potenciālais rezistences attīstības risks, kas varētu ietekmēt zāļu efektivitāti un vispārējo dzīvnieku un cilvēku veselību, ir ierobežots šādos veidos:

- indikāciju ierobežošana, saglabājot tikai tās indikācijas, kas ir pietiekami pamatotas ar datiem par efektivitāti;
- informācijas par rezistences stāvokli un brīdinājumu par piesardzīgu lietošanu attiecībā uz rezistenci iekļaušana zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai”, 4.5.apakšpunkta „Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā” (i) daļā un 5.1. apakšpunktā „Farmakodinamiskās īpašības”;
- saskaņotajā *Lincocin* zāļu aprakstā ir ietverta nepieciešamā informācija, lai garantētu zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Ir pierādīts, ka *Lincocin* ir efektīvas *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītas enzootiskās pneimonijas ārstēšanā un metafilaksē cūkām.

Tāpat ir pierādīts, ka *Lincocin* ir efektīvas *C. perfringens* izraisīta nekrotiskā enterīta ārstēšanā un metafilaksē cāļiem.

Tika uzskatīts, ka risks lietotājiem ir zems, un atbilstošā informācija ir iekļauta zāļu aprakstā, lai garantētu lietotāja drošību.

Lai garantētu patērētāju drošību, ir noteikti pietiekami ierobežojumu periodi.

Ņemot vērā pārvērtēšanas pamatojumu un datus, ko iesniedzis reģistrācijas apliecības īpašnieks, CVMP secināja, ka zāļu ieguvumu un riska attiecība, lietojot tās cūkām un cāļiem, ir pozitīva, ievērojot ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā.

³ Pasaules Veselības organizācija (2017). Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO — [saite](#)

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- pārvērtēšanas mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas saskaņošana;
- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā vispārējos iesniegtos datus;

CVMP ieteica mainīt *Lincocin* un sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas apliecības, kā norādīts I pielikumā, kam III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija.

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

(Piešķirtais) veterināro zāļu nosaukums 400 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela:

Linkomicīns (linkomicīna hidrochlorīda veidā) 400 mg/g

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Cūkas un vistas.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūkas

Mycoplasma hyopneumoniae izraisītās enzootiskās pneimonijas ārstēšana un metafilakse.

Pirms zāļu lietošanas jānosaka slimības esamība ganāmpulkā.

Vistas

Clostridium perfringens izraisītā nekrotiskā enterīta ārstēšana un metafilakse.

Pirms zāļu lietošanas jānosaka slimības esamība ganāmpulkā.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Neizdzirdināt un neļaut trušiem, kāmjiem, jūrascūciņām, šinšillām, zirgiem vai atgremotājiem piekļūt ūdenim, kas satur linkomicīnu, jo tas var izraisīt smagus kuņģa-zarnu trakta traucējumus.

Nelietot, ja ir zināma rezistence pret linkozamīdiem.

Nelietot aknu darbības traucējumu gadījumos.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Zāles saturošā dzeramā ūdens uzņemšanu var ietekmēt slimības smaguma pakāpe. Nepietiekamas ūdens uzņemšanas gadījumā, cūkas jāārstē parenterāli.

Tehnisko ierobežojumu dēļ *Mycoplasma hyopneumoniae* jutību pret pretmikrobu līdzekļiem *in vitro* ir grūti pārbaudīt. Turklāt gan *M. hyopneumoniae*, gan *C. perfringens* nav noteikts klīniskais robežpunkts.

Ja iespējams, terapija jāpamato ar vietējo (reģionālo, saimniecības) epidemioloģisko informāciju par enzootiskās pneimonijas/nekrotiskā enterīta ierosinātāju jutību pret linkomicīnu.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Šo veterināro zāļu lietošanu vēlams balstīt uz mērķa patogēnu identifikāciju un baktēriju jutības pārbaudi, kas izolētas no dzīvnieka. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu. Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā oficiālā, valsts un reģionālā antibakteriālo zāļu lietošanas politika.

Veterināro zāļu lietošana atšķirīgi no veterināro zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināt pret linkomicīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti, ar citiem linkozamīdiem, makrolīdiem un streptogramīnu B, iespējamās krusteniskās rezistences dēļ. Jāizvairās no atkārtotas vai ilgstošas ārstēšanas, uzlabojot saimniecības pārvaldību un higiēnas praksi.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Šīs zāles satur gan linkomicīnu, gan laktozes monohidrātu un kāda no šīm sastāvdaļām dažiem cilvēkiem var izraisīt alerģiskas reakcijas. Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret linkomicīnu vai kādu citu linkozamīdu vai laktozes monohidrātu, vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Jāizvairās no putekļu radīšanas vai ieelpošanas.

Jāizvairās no saskares ar ādu un acīm.

Lietojot un šķīdinot šīs veterinārās zāles, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no apstiprinātām putekļu maskām (vienreizējās lietošanas respirators pusmaska saskaņā ar Eiropas standartu EN 149 vai respirators saskaņā ar Eiropas standartu EN140 ar filtru EN143), cimdiem un aizsargbrillēm. Ja pēc lietošanas rodas elpošanas darbības traucējumu simptomi, meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt šo brīdinājumu ārstam.

Nejaušas saskares gadījumā ar ādu, acīm vai gļotādu rūpīgi mazgāt skarto vietu ar lielu daudzumu ūdens. Ja pēc saskares parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas vai pastāvīgs acu kairinājums, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc zāļu lietošanas nekavējoties nomazgāt ar ūdeni un ziepēm rokas un atsegto ādu. Darbojoties ar zālēm, neēst, nedzert vai nesmēķēt.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Retos gadījumos, pirmo divu dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas cūkām, kurām tiek dots linkomicīnu saturošs ūdens, var parādīties diareja/mīksts fekālijas un/vai viegli izteikts anālās atveres pietūkums. Retos gadījumos dažām cūkām var rasties ādas apsārtums un viegla uzbudināmība. Šie simptomi izzūd 5 līdz 8 dienu laikā, nepārtraucot ārstēšanu ar linkomicīnu. Alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas novērotas reti.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērotas blakusparādības);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvnieku no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām netika konstatēta teratogēna iedarbība, lai gan ir ziņots par fetotoksicitāti. Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums mērķa sugām grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Starp linkomicīnu un makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu un citām baktericīdām antibiotikām, var būt antagonisms dēļ to konkurējošās piesaistes baktēriju ribosomas 50S subvienībai, tādēļ vienlaikus to lietošana nav ieteicama.

Linkomicīna biopieejamība var samazināties antacīdu vai aktivētās ogles, pektīna vai kaolīna klātbūtnē.

Linkomicīns var pastiprināt anestētiķu un miorelaksantu neiromuskulāro iedarbību.

4.9 Devas un lietošanas veids

Lietošanai ar dzeramo ūdeni.

Norāde par devām un ieteicamās devas:

Lai nodrošinātu atbilstošu devu un izvairītos no pārāk mazas devas uzņemšanas, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Zāles saturošā dzeramā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku fizioloģiskā un klīniskā stāvokļa. Lai nodrošinātu pareizu devu, atbilstoši jākorrigē linkomicīna koncentrācija.

Regulāri jākontrolē ūdens uzņemšana.

Ārstēšanas laikā zāles saturošajam ūdenim jābūt vienīgajam pieejamajam dzeramā ūdens avotam. Ārstēšanas beigās, ūdens padeves sistēma rūpīgi jāiztīra, lai nepieļautu aktīvās vielas uzņemšanu subterapeitiskās devās.

Devas:

Cūkām:

Enzootiskā pneimonija: 10 mg linkomicīna uz kg ķermeņa svara (kas atbilst 25 mg zāļu uz kg ķermeņa svara) 21 dienu pēc kārtas.

Vistām:

Nekrotiskais enterīts: 5 mg linkomicīna uz kg ķermeņa svara (kas atbilst 12,5 mg zāļu uz kg ķermeņa svara) 7 dienas pēc kārtas.

Ņemot vērā dzīvnieku ķermeņa svaru un ūdens patēriņu, nepieciešamo zāļu koncentrāciju var aprēķināt pēc šādas formulas:

$$\frac{\text{Deva (mg zāļu uz kg ķermeņa svara dienā)}}{\text{X}} \times \frac{\text{Ārstējamo dzīvnieku vidējais ķermeņa svars (kg)}}{\text{Vidējais ūdens patēriņš dienā (litri/dzīvnieku)}} = \frac{\text{mg zāļu uz litru dzeramā ūdens}}{\text{mg zāļu uz litru dzeramā ūdens}}$$

Ja izmanto tikai daļu no iepakojuma saturā, ieteicams lietot atbilstoši kalibrētus svarus. Visa zāļu dienas deva jāpievieno dzeramajam ūdenim tā, lai tā tiktu uzņemta 24 stundu laikā. Zāles saturošais dzeramais ūdens jānomaina ik pēc 24 stundām. Nedrīkst būt pieejams cits dzeramā ūdens avots.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Deva, kas lielāka par 10 mg linkomicīna uz kg ķermeņa svara, cūkām var izraisīt diareju un mīkstas fekālijas.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāatsāk ārstēšana ar ieteicamo devu.

Nav specifiska antidota, ārstēšana ir simptomātiska.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: 1 diena.

Vistas:

Gaļai un blakusproduktiem: 5 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai putniem, kuru olas izmanto cilvēku uzturā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, linkozamīdi.

ATĶ vet kods: QJ01FF02.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Linkomicīns ir linkozamīdu grupas antibiotika, kas iegūta no *Streptomyces lincolnensis*, kas nomāc proteīna sintēzi. Linkomicīns saistās ar baktēriju ribosomu 50S subvienību, kas atrodas tuvu peptidiltransferāzes centram un traucē peptīdu ķēdes pagarinājuma procesam, kavējot priekšlaicīgu peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas.

Linkomicīns darbojas pret dažām gramnegatīvajām baktērijām (*Clostridium perfringens*) un mikoplazmām (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Kaut arī linkozamīdi tiek kopumā uzskatīti par bakteriostatiskiem līdzekļiem, to aktivitāte ir atkarīga no mikroorganismu jutības un antibiotiku koncentrācijas. Linkomicīnam var būt gan baktericīda, gan bakteriostatiska iedarbība.

Rezistenci pret linkomicīnu bieži rada plazmīdu radīto faktoru (*erm* gēni) kodētas metilāzes, kas izmaina ribosomu piesaistes vietu un bieži vien rada krustenisko rezistenci pret citiem makrolīdu, linkozamīdu un streptogramīnu grupas pretmikrobiem līdzekļiem.

Tomēr visbiežāk izplatītais mehānisms mikoplazmās ir piesaistes vietas izmaiņa mutāciju rezultātā (hromosomālā rezistence). Ir aprakstīta arī linkomicīna rezistence, ko radījuši izvadīšanas sūkņi vai enzīmu inaktivācija. Bieži pastāv arī pilnīga krusteniskā rezistence starp linkomicīnu un klindamicīnu.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Cūkām, pēc iekšķīgas uzņemšanas linkomicīns ātri absorbējas. Pēc vienreizējas linkomicīna hidrohlorīda iekšķīgas uzņemšanas, pie devas aptuveni 22, 55 un 100 mg/kg ķermeņa svara, cūkām novēroja ar devu saistītu linkomicīna līmeni serumā, kas tika konstatēts 24-36 stundas pēc uzņemšanas. Visaugstākais līmenis serumā tika novērots, 4 stundas pēc devas uzņemšanas. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pēc vienreizējas iekšķīgas devas uzņemšanas 4,4 un 11,0 mg/ķermeņa svara cūkām. Zāļu līmenis bija nosakāms 12 - 16 stundas, ar visaugstāko koncentrāciju pēc 4 stundām. Lai noteiktu biopieejamību, cūkām tika iedota vienreizēja iekšķīga deva 10 mg uz kg ķermeņa svara. Linkomicīna absorbcija pēc iekšķīgas uzņemšanas bija 53% ± 19%.

Pēc atkārtotas zāļu iekšķīgas lietošanas cūkām paredzētā dienas devā 22 mg linkomicīna/kg ķermeņa svara 3 dienas pēc kārtas, pēc 24 stundām netika konstatēta antibiotiku uzkrāšanās serumā sugām, kurām nav noteikts to līmenis serumā.

Šķērsojot intestinālo barjeru, linkomicīns plaši izplatās visos audos, jo īpaši plaušās un locītavu dobumos. Izklīdes tilpums ir aptuveni 1 litrs. Linkomicīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks par 3 stundām. Aptuveni 50% linkomicīna metabolizējas aknās. Linkomicīns iziet enterohepātisko cirkulāciju. Linkomicīns tiek izvadīts neizmainītā veidā vai dažādu metabolītu veidā ar žulti un urīnu. Zarnās tiek novērota augsta aktīvās formas koncentrācija.

Vistas tika ārstētas ar linkomicīna hidrohlorīdu, kas pievienots dzeramajam ūdenim ar devu aptuveni 34 mg/ l (5,1-6,6 mg / kg ķermeņa svara) septiņas dienas. Metabolīti aknās bija vairāk nekā 75% no kopējām zāļu atliekām. Nemetabolizēta linkomicīna sadalīšanās pusperiods bija nedaudz ātrāks ($t_{1/2}$ = 5,8 stundas) nekā kopējām zāļu atliekām. Linkomicīns un viens nezināms metabolīts nulles stundās saturēja > 50% no atliekām muskuļos. Ārstēšanas laikā izdalījumi galvenokārt saturēja nemetabolizētu linkomicīnu (60-85%).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Laktozes monohidrāts

6.2 Būtiska nesaderība

Nelietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 5 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas vai izšķīdināšanas saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Balta augsta blīvuma polietilēna (HDPE) pudele ar 150 g vai 1,5 kg pulvera lietošanai ar dzeramo ūdeni ar aizzīmogotu zema blīvuma polietilēna (LDPE) vāciņu.

Iepakojuma izmēri:

150 g pudele

1,5 kg pudele

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Aizpilda nacionāli

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Aizpilda nacionāli

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Aizpilda nacionāli

**RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI
LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

Izdošanas nosacījumi: Receptu veterinārās zāles.

Lietošanas nosacījumi: Lietošana ir veterinārārsta kontrolē vai tiešā atbildībā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

150 g vai 1,5 kg pudele

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

(Piešķirtais) veterināro zāļu nosaukums 400 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni
Lincomycin (as lincomycin hydrochloride)

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Viens g satur 400 mg linkomicīna (linkomicīna hidrohlorīda veidā)

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

150 g
1,5 kg

5. MĒRĶA SUGAS

Cūkas un vistas.

6. INDIKĀCIJA(-S)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:

Cūkas: Gaļai un blakusproduktiem: 1 diena.

Vistas: Gaļai un blakusproduktiem: 5 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai putniem, kuru olas izmanto cilvēku uzturā.

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {mēnesis/gads}

Pēc pirmreizējas atvēršanas izlietot nekavējoties.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas vai izšķīdināšanas saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem.

Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Aizpilda nacionāli

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

(Piešķirtais) veterināro zāļu nosaukums 400 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks <un par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs>:

Aizpilda nacionāli

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Aizpilda nacionāli

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

(Piešķirtais) veterināro zāļu nosaukums 400 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni
Linkomicīns

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Viens g satur:

Linkomicīns (linkomicīna hidrochlorīda veidā) 400 mg

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Cūkas

Mycoplasma hyopneumoniae izraisītās enzootiskās pneimonijas ārstēšana un metafilakse.
Pirms zāļu lietošanas jānosaka slimības esamība ganāmpulkā.

Vistas

Clostridium perfringens izraisītā nekrotiskā enterīta ārstēšana un metafilakse.
Pirms zāļu lietošanas jānosaka slimības esamība ganāmpulkā.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot gadījumos, konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Neizdzirdināt un neļaut trušiem, kāmjēiem, jūrascūciņām, šinšillām, zirgiem vai atgremotājiem piekļūt ūdenim, kas satur linkomicīnu, jo tas var izraisīt smagus kuņģa-zarnu trakta traucējumus.

Nelietot, ja ir zināma rezistence pret linkozamīdiem.

Nelietot aknu darbības traucējumu gadījumos.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Retos gadījumos, pirmo divu dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas cūkām, kurām tiek dots linkomicīnu saturošs ūdens, var parādīties diareja/mīksta fekālija un/vai viegli izteikts anālās atveres pietūkums. Retos gadījumos dažām cūkām var rasties ādas apsārtums un viegla uzbudināmība. Šie simptomi izzūd 5 līdz 8 dienu laikā, nepārtraucot ārstēšanu ar linkomicīnu. Alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas novērotas reti.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem parādīja blakusparādības);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvnieku no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai arī jūs domājat, ka zāles neiedarbojas, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Cūkas un vistas.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Lietošanai ar dzeramo ūdeni.

Norāde par devām un ieteicamās devas:

Lai nodrošinātu atbilstošu devu un izvairītos no pārāk mazas devas uzņemšanas, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Zāles saturošā dzeramā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku fizioloģiskā un klīniskā stāvokļa.

Lai nodrošinātu pareizu devu, atbilstoši jākorrigē linkomicīna koncentrācija.

Regulāri jākontrolē ūdens uzņemšana.

Ārstēšanas laikā zāles saturošajam ūdenim jābūt vienīgajam pieejamajam dzeramā ūdens avotam.

Ārstēšanas beigām, ūdens padeves sistēma rūpīgi jāiztīra, lai nepieļautu aktīvās vielas uzņemšanu subterapeitiskās devās.

Devas:

Cūkām:

Enzootiskā pneimonija: 10 mg linkomicīna uz kg ķermeņa svara (kas atbilst 25 mg zāļu uz kg ķermeņa svara) 21 dienu pēc kārtas.

Vistām:

Nekrotiskais enterīts: 5 mg linkomicīna uz kg ķermeņa svara (kas atbilst 12,5 mg zāļu uz kg ķermeņa svara) 7 dienas pēc kārtas.

Nemot vērā dzīvnieku ķermeņa svaru un ūdens patēriņu, nepieciešamo zāļu koncentrāciju var aprēķināt pēc šādas formulas:

$$\frac{\text{Deva (mg zāļu uz kg ķermeņa svara dienā)}}{\text{X}} \times \frac{\text{Ārstējamo dzīvnieku vidējais ķermeņa svars (kg)}}{\text{Vidējais ūdens patēriņš dienā (litrs/dzīvnieku)}} = \frac{\text{mg zāļu uz litru dzeramā ūdens}}$$

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Ja izmanto daļu no iepakojuma satura, ieteicams lietot atbilstoši kalibrētus svarus. Visa zāļu dienas deva jāpievieno dzeramajam ūdenim tā, lai tā tiktu uzņemta 24 stundu laikā. Zāles saturošais dzeramais ūdens jānomaina ik pēc 24 stundām. Nedrīkst būt pieejams cits dzeramā ūdens avots.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Cūkas:

Gaļai un blakusproduktiem: 1 diena.

Vistas:

Gaļai un blakusproduktiem: 5 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai putniem, kuru olas izmanto cilvēku uzturā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc pirmās iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas vai izšķīdināšanas saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Zāles saturošā dzeramā ūdens uzņemšanu var ietekmēt slimības smaguma pakāpe. Nepietiekamas ūdens uzņemšanas gadījumā, cūkas jāārstē parenterāli.

Tehnisko ierobežojumu dēļ *Mycoplasma hyopneumoniae* jutību pret pretmikrobu līdzekļiem *in vitro* ir grūti pārbaudīt. Turklāt gan *M. hyopneumoniae*, gan *C. perfringens* nav noteikts klīniskais robežpunktu.

Ja iespējams, terapija jāpamato ar vietējo (reģionālo, saimniecības) epidemioloģisko informāciju par enzootiskās pneimonijas/nekrotiskā enterīta ierosinātāju jutību pret linkomicīnu.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Šo veterināro zāļu lietošanu vēlams balstīt uz mērķa patogēnu identifikāciju un baktēriju jutības pārbaudi, kas izolētas no dzīvnieka. Skatīt informāciju arī sadaļā "Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai". Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā oficiālā, valsts un reģionālā antibakteriālo zāļu lietošanas politika.

Veterināro zāļu lietošana atšķirīgi no veterināro zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem var palielināt pret linkomicīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem linkozamīdiem, makrolīdiem un streptogramīnu B efektivitāti iespējamās krusteniskās rezistences dēļ. Jāizvairās no atkārtotas vai ilgstošas ārstēšanas, uzlabojot saimniecības pārvaldību un higiēnas praksi.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Šīs zāles satur gan linkomicīnu, gan laktozes monohidrātu un kāda no šīm sastāvdaļām dažiem cilvēkiem var izraisīt alerģiskas reakcijas. Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret linkomicīnu vai kādu citu linkozamīdu vai laktozes monohidrātu, vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Jāizvairās no putekļu radīšanas vai ieelpošanas.

Jāizvairās no saskares ar ādu un acīm.

Lietojot un šķīdinot šīs veterinārās zāles, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no apstiprinātām putekļu maskām (vienreizējās lietošanas respirators pusmaska saskaņā ar Eiropas standartu EN 149 vai respirators saskaņā ar Eiropas standartu EN140 ar filtru EN143), cimdiem un aizsargbrillēm. Ja pēc lietošanas rodas elpošanas darbības traucējumu simptomi, meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt šo brīdinājumu ārstam.

Nejaušas saskares gadījumā ar ādu, acīm vai gļotādu rūpīgi mazgāt skarto vietu ar lielu daudzumu ūdens. Ja pēc saskares parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas vai pastāvīgs acu kairinājums, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc zāļu lietošanas nekavējoties nomazgāt ar ūdeni un ziepēm rokas un atsegtu ādu. Darbojoties ar zālēm, neēst, nedzert vai nesmēķēt.

Grūsnība un laktācija:

Laboratoriskajos pētījumos žurkām netika konstatēta teratogēna iedarbība, lai gan ir ziņots par fetotoksicitāti. Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums mērķa sugām grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Starp linkomicīnu un makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu un citām baktericīdām antibiotikām, var būt antagonisms dēļ to konkurējošās piesaistes baktēriju ribosomas 50S subvienībai, tādēļ vienlaikus to lietošana nav ieteicama. Linkomicīna biopieejamība var samazināties antacīdu vai aktivētās ogles, pektīna vai kaolīna klātbūtnē.

Linkomicīns var pastiprināt anestētiķu un miorelaksantu neiromuskulāro iedarbību.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Deva, kas lielāka par 10 mg linkomicīna uz kg ķermeņa svara, cūkām var izraisīt diareju un mīksts fekālijas.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāatsāk ārstēšana ar ieteicamo devu.

Nav specifiska antidota, ārstēšana ir simptomātiska.

Nesaderība:

Nelietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Aizpilda nacionāli

15. CITA INFORMĀCIJA

Farmakodinamiskās īpašības

Linkomicīns ir linkozamīda grupas antibiotika, kas iegūts no *Streptomyces lincolnensis*, kas nomāc proteīna sintēzi. Linkomicīns saistās baktēriju ribosomu 50S subvienību, kas atrodas tuvu peptidiltransferāzes centram un traucē peptīdu ķēdes pagarinājuma procesam, priekšlaicīgu peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas.

Linkomicīns darbojas pret dažām gramnegatīvām baktērijām (*Clostridium perfringens*) un mikoplazmām (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Kaut arī linkozamīdi tiek kopumā uzskatīti par bakteriostatiskiem līdzekļiem, to aktivitāte ir atkarīga no mikroorganismu jutības un antibiotiku koncentrācijas. Linkomicīnam var būt gan baktericīda, gan bakteriostatiska iedarbība.

Rezistenci pret linkomicīnu bieži rada plazmīdu radīto faktoru (*erm* gēni) kodētas metilāzes, kas izmaina ribosomu piesaistes vietu un bieži vien rada krustenisko rezistenci pret citiem makrolīdu, linkozamīdu un streptogramīnu grupas pretmikrobiem līdzekļiem.

Tomēr visbiežāk izplatītais mehānisms mikoplazmās ir piesaistes vietas izmaiņa mutāciju rezultātā (hromosomālā rezistence). Ir aprakstīta arī linkomicīna rezistence, ko radījuši izvadīšanas sūkņi vai enzīmu inaktivācija. Bieži pastāv arī pilnīga krusteniskā rezistence starp linkomicīnu un klindamicīnu.

Farmakokinētiskie dati

Cūkām, pēc iekšķīgas uzņemšanas linkomicīns ātri absorbējas. Pēc vienreizēja linkomicīna hidrohlorīda iekšķīgaa uzņemšanaa, pie devas aptuveni 22, 55 un 100 mg/kg ķermeņa svara, cūkām novēroja ar devu saistītu linkomicīna līmeni serumā, kas tika konstatēts 24-36 stundas pēc uzņemšanas. Visaugstākais līmenis serumā tika novērots, 4 stundas pēc devas uzņemšanas. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pēc vienreizējas iekšķīgas devas uzņemšanas 4,4 un 11,0 mg/ķermeņa svara cūkām uzņemšanas. Zāļu līmenis bija nosakāms no 12 līdz 16 stundas, ar visaugstāko koncentrāciju pēc 4 stundām. Lai noteiktu biopieejamību, cūkām tika iedota vienreizēja iekšķīga deva 10 mg/kg ķermeņa svara. Linkomicīna absorbcija pēc iekšķīgas uzņemšanas bija $53\% \pm 19\%$.

Pēc atkārtotas zāļu iekšķīgas lietošanas cūkām paredzētā dienas devā 22 mg linkomicīna/kg ķermeņa svara 3 dienas pēc kārtas, pēc 24 stundām netika konstatēta antibiotiku uzkrāšanās serumā sugām, kurām nav noteikts to līmenis serumā.

Šķērsojot intestinālo barjeru, linkomicīns plaši izplatās visos audos, jo īpaši plaušās un locītavu dobumos. Izklīdes tilpums ir aptuveni 1 litrs. Linkomicīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks par 3 stundām. Aptuveni 50% linkomicīna metabolizējas aknās. Linkomicīns iziet enterohepātisko cirkulāciju. Linkomicīns tiek izvadīts neizmainītā veidā vai dažādu metabolītu veidā ar žulti un urīnu. Zarnās tiek novērota augsta aktīvās formas koncentrācija.

Vistas, kas tika ārstētas ar linkomicīna hidrohlorīdu, kas pievienots dzeramajam ūdenim ar devu aptuveni 34 mg/l (5,1-6,6 mg / kg ķermeņa svara) septiņas dienas. Metabolīti aknās bija vairāk nekā 75% no kopējām zāļu atliekām. Nemetabolizēta linkomicīna sadalīšanās pusperiods bija nedaudz ātrāks ($t_{1/2} = 5,8$ stundas) nekā kopējām zāļu atliekām. Linkomicīns un viens nezināms metabolīts nulles stundās saturēja $> 50\%$ no atliekām muskuļos. Ārstēšanas laikā izdalījumi galvenokārt saturēja nemetabolizētu linkomicīnu (60-85%).

Iepakojuma izmēri:

Balta, augsta blīvuma polietilēna (HDPE) pudele ar 150 g vai 1,5 kg pulvera, lietošanai ar dzeramo ūdeni ar aizzīmogotu zema blīvuma polietilēna (LDPE) vāciņu.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.