

Aneks 1

Lista nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków docelowych, dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w każdym państwie członkowskim

Państwo członkowskie EU / EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Linkomycyna (linkomycyny chlorowodorek)	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, drób (brojlery)	Podanie doustne (w wodzie do picia)
Dania	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Linkomycyny chlorowodorek	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie	Podanie doustne
Francja	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomycyny chlorowodorek	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, kury	Podanie doustne
Niemcy	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albionic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomycyny chlorowodorek	470,6 mg lincomycin HCl/g (co odpowiada 400 mg lincomycyny/g)	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie	Podanie doustne
Węgry	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomycyny chlorowodorek	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, kury	Podanie w wodzie do picia
Irlandia	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Linkomycyny chlorowodorek	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie	Podanie doustne w wodzie do picia
Polska	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	Linkomycyna (linkomycyny chlorowodorek)	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, kury	W wodzie do picia

Państwo członkowskie EU/EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Wielka Brytania	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Linkomycyna	400 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie	W wodzie do picia

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Lincocin i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

1. Wstęp

Produkt Lincocin jest proszkiem do sporządzania roztworu doustnego, zawierającym 400 mg linkomycyny w gramie produktu. Substancja czynna linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym otrzymanym z bakterii *Streptomyces lincolnensis*. Ma ona właściwości bakteriostatyczne i wykazuje aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim (tlenowym i beztlenowym), beztlenowym bakteriom Gram-ujemnym oraz bakteriom z rodzaju *Mycoplasma*.

W dniu 5 lipca 2016 r. Komisja Europejska przesłała do Europejskiej Agencji Leków powiadomienie dotyczące wyjaśnienia na mocy art. 34 dyrektywy 2001/82/WE w sprawie produktu Lincocin i nazw produktów związanych. Komisja Europejska odniosła się do tej kwestii z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez państwa członkowskie (UE/EOG), które doprowadziły do rozbieżności w drukach informacyjnych dotyczących produktu Lincocin i nazw produktów związanych (zwanego dalej produktem Lincocin).

Główne obszary rozbieżności w istniejących drukach informacyjnych dotyczą:

- Docelowych gatunków zwierząt
- Wskazań
- Dawkowania
- Okresów karencji.

2. Omówienie dostępnych danych

Świnie

Świnie były już zatwierdzone jako gatunek docelowy w odniesieniu do wszystkich produktów objętych niniejszą procedurą arbitrażową. Jeżeli chodzi o wskazanie do leczenia i metafilaktyki dyzenterii świń powodowanej przez bakterię *Brachyspira hyodysenteriae* i/lub inne bakterie wrażliwe na linkomycynę, podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące minimalnego stężenia hamującego (MIC) pochodzące z szeregu badań (w tym z niedawnych badań zastrzeżonych przeprowadzonych w 2016 r.), badań klinicznych oraz badań zaczerpniętych z literatury naukowej. Co się tyczy danych dotyczących wrażliwości *in vitro*, mimo braku znormalizowanej metodologii oznaczania MIC dla antybiotyków stosowanych w zwalczaniu *B. hyodysenteriae*, było oczywiste, że większość izolatów nie należy do populacji typu ewidentnie dzikiego. Dostarczone dane kliniczne wykazały, że produkt Lincocin jest skuteczny w leczeniu dyzenterii świń powodowanej przez *B. hyodysenteriae*; przedmiotowe badania przeprowadzono jednak w latach 1977-1993, a wartości MIC izolatów nie oznaczano w większości przedłożonych badań klinicznych. W związku z powyższym, wysoki poziom oporności *B. hyodysenteriae in vitro* stanowi główne źródło niepewności co do klinicznej skuteczności produktu Lincocin. Co więcej, w ramach przeprowadzonej ostatnio procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w odniesieniu do wszystkich produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających połączenie linkomycyny i spektinomycyny, podawanych doustnie świnom lub kurom (EMA/V/A/110)¹, Komitet ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) stwierdził, że wskazania dotyczące dyzenterii świń powodowanej przez *B. hyodysenteriae* nie są w wystarczającym stopniu poparte

¹ CVMP opinion for a referral procedure (EMA/V/A/110) under Article 35 of Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products containing a combination of lincomycin and spectinomycin to be administered orally to pigs and/or poultry – [link](#)

dowodami, i że należy je usunąć z druków informacyjnych. Ponieważ wnioski z wyżej wspomnianej procedury arbitrażowej (EMA/V/A/110) można ekstrapolować na bieżącą procedurę, CVMP stwierdził, że przedmiotowe wskazanie należy usunąć także z druków informacyjnych dotyczących produktu Lincocin.

Na poparcie wskazania do leczenia i metafilaktyki enzootycznego zapalenia płuc powodowanego przez bakterię *Mycoplasma hyopneumoniae*, podmiot odpowiedzialny przedłożył dane dotyczące wrażliwości *in vitro*, w tym dane z przeprowadzonego ostatnio własnego badania, a także dane kliniczne, w tym z danych z badań terenowych.

Należy zauważyć, że nie istnieją znormalizowane procedury dotyczące badania MIC środków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w zwalczaniu bakterii z rodzaju *Mycoplasma*, jak również brak jest wartości granicznych, co utrudniło porównanie wyników poszczególnych badań. Niemniej jednak na podstawie przedłożonych danych dotyczących MIC, w tym wyników badania przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny w 2016 r., można było stwierdzić, że wzór wrażliwości *M. hyopneumoniae* na linkomycynę nie uległ znaczącej zmianie na przestrzeni ostatnich 20–25 lat.

Co się tyczy danych klinicznych, szereg badań przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzono z użyciem linkomycyny w postaci użytkowej do podawania w paszy. Biorównoważność pomiędzy rozpuszczalnym proszkiem i premiksem badano w ramach dwóch badań, ale nie można było wykazać jej w sposób formalny. Jednakże z uwagi na fakt, że wartości parametrów farmakokinetycznych były wyższe po podaniu rozpuszczalnego proszku, a powszechnie wiadomo, że rozpuszczalne proszki mogą zapewniać lepszą biodostępność substancji czynnej w porównaniu z postaciami przeznaczonymi do podawania w paszy, CVMP uznał, że wyniki kliniczne dotyczące premiksu można ekstrapolować na rozpuszczalny proszek. Uznano, że niektóre badania, w których podawano linkomycynę w paszy, wykazują efekt terapeutyczny i/lub metafilaktyczny linkomycyny w leczeniu enzootycznego zapalenia płuc. Dawki stosowane w tych badaniach były zgodne z proponowaną dawką wynoszącą 10 mg/kg masy ciała. Podmiot odpowiedzialny przedłożył także dodatkowe dane z badania skuteczności linkomycyny w postaci rozpuszczalnego proszku, podawanej świnom w wodzie do picia na fermie borykającej się z problemami związanymi z enzootycznym zapaleniem płuc. Ogólnie, biorąc pod uwagę zakres procedury, CVMP był zdania, że wskazanie „Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc powodowanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*„ jest odpowiednio uzasadnione.

Ponadto CVMP stwierdził, że niezbędne jest dodanie następującego ostrzeżenia do punktu 4.4 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) „Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt”:

„Ze względu na ograniczenia techniczne trudno jest zbadać *in vitro* wrażliwość *Mycoplasma hyopneumoniae* na środki przeciwdrobnoustrojowe. Ponadto brak jest wartości granicznych w odniesieniu do zarówno *M. hyopneumoniae* jak i *C. perfringens*. Na ile to możliwe, terapia powinna bazować na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych dotyczących odpowiedzi enzootycznego zapalenia płuc/martwicowego zapalenia jelit na leczenie przy użyciu linkomycyny.”

Schemat dawkowania w odniesieniu do wskazania nie uległ zmianie i został utrzymany na poziomie 10 mg linkomycyny/kg masy ciała raz na dobę przez 21 kolejnych dni. Punkt 4.9 ChPL „Dawkowanie i droga podawania” został jednak zmieniony, głównie w celu zwiększenia przejrzystości.

Co się tyczy okresu karencji, podmiot odpowiedzialny przedłożył zadowalające badanie dotyczące zanikania pozostałości u świń. Liczba zwierząt (18 wykastrowanych samców i 18 samic) objętych badaniem i ich masy ciała (od 36,5 do 71 kg) były odpowiednie. Zastosowaną dawkę (ok. 10 mg linkomycyny/kg masy ciała podawane raz na dobę w wodzie do picia) uznano za reprezentatywną

dla maksymalnej ilości linkomycyny zalecanej w odniesieniu do produktu. Godziny uboju (0 godzin po 3 dniach podawania leku i 0, 6, 12 i 24 godziny po 21 dniach podawania leku) były odpowiednio rozdzielone w celu podtrzymania proponowanego okresu karencji wynoszącego zero dni. Opis i walidację metody analitycznej GC/MS uznano za dopuszczalne.

Na podstawie wyników badania oraz obliczeń dokonanych przez CVMP stwierdzono, że wynoszący zero dni okres karencji dla tkanek jadalnych świń może nie być bezpieczny dla konsumentów, gdyż pierwszy punkt czasowy, w którym wartości dla wszystkich próbek były niższe niż odpowiednie najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości (MRL), odnotowano po upływie 12 godzin. W związku z powyższym zalecono okres karencji wynoszący 1 dzień dla tkanek jadalnych świń, gdyż zapewnia on wystarczający margines bezpieczeństwa.

Kury

Kury zostały zatwierdzone jako gatunek docelowy w Belgii, Francji, na Węgrzech i w Polsce.

Na poparcie proponowanego ujednoliconego wskazania do leczenia i metafilaktyki martwicowego zapalenia jelit powodowanego przez *Clostridium perfringens*, podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro*, w tym wyniki ostatniego własnego badania z 2016 r., badań klinicznych oraz dane pochodzące z literatury naukowej.

Dane *in vitro* pochodzące z opublikowanej literatury oraz z własnego badania przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wykazały, że rozkład MIC dla linkomycyny jest szeroki, i że nie jest jednomodalny. Na przykład wyniki badania przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny w 2016 r. na 92 europejskich izolatach wykazały zakres MIC od 0,5 µg/ml do >256 µg/ml oraz trójmodalny rozkład dla linkomycyny stosowanej w zwalczaniu *C. perfringens* (wartości szczytowe przy stężeniach 1 µg/ml, 8 µg/ml i >256 µg/ml), przy czym większość izolatów nie należała do populacji typu ewidentnie dzikiego. Wyniki te są podobne do odnotowanych w większości wcześniejszych badań. Stwierdzono, że wzór wrażliwości *C. perfringens* na linkomycynę nie uległ znaczącej zmianie na przestrzeni ostatnich 20–25 lat. Brak jednak było ostatecznego dowodu na to, że szczepy *C. perfringens* o wysokich wartościach MIC dla linkomycyny mogą być odporne klinicznie. W istocie istniał dowód, aczkolwiek pochodzący z modelu zakażenia o przebiegu subklinicznym, na to, że wartości MIC przewyższające wartości dla populacji typu ewidentnie dzikiego niekoniecznie są zbieżne z brakiem klinicznej skuteczności linkomycyny (Lanckriet *et al.*, 2010)². Możliwe, że miejscowe stężenia linkomycyny w jelitach przekraczają wartość MIC dla izolatów typu nie-dzikiego.

W ramach badania zmierzającego do ustalenia dawki analizowano efekt terapeutyczny różnych stężeń linkomycyny podawanej w wodzie do picia w przypadku martwicowego zapalenia jelit u brojlerów w symulowanych warunkach naturalnych. Wyliczono, że stężenie 16,9 mg/l stanowiło dawkę minimalną zapewniającą maksymalny efekt; odpowiada to wyliczonej dawce wynoszącej 3,9 mg/kg masy ciała. Dawkę 3,9 mg/kg masy ciała analizowano w dwóch innych badaniach o zbliżonych projektach w symulowanych warunkach naturalnych. Oba badania przeprowadzono z udziałem 1116 ptaków podzielonych na grupy otrzymujące lek i negatywne grupy kontrolne. W obu badaniach odnotowano znaczne różnice w zakresie śmiertelności pomiędzy ptakami leczonymi linkomycyną (odpowiednio 0% i 0,7%) i ptakami w negatywnych grupach kontrolnych (odpowiednio 14% i 7,5%). Mimo, że badania przeprowadzono w USA w latach 80-tych XX w. i wartości MIC dla izolatów odpowiedzialnych za martwicowe zapalenie jelit w dwóch z tych badań nie są znane, podmiot odpowiedzialny określił wartości MIC dla izolatów *C. perfringens* uzyskanych od kurcząt w USA w latach 90-tych XX w. W porównaniu z nowszymi izolatami UE (2011-2016), rozkłady MIC są zbliżone, tzn. są trójmodalne z wartościami szczytowymi różniącymi się co najwyżej jednym podwójnym rozcieńczeniem. W związku z tym uznaje się, że dane te podtrzymują

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

ekstrapolację wyników wspomnianych powyżej badań przeprowadzonych w USA w latach 80-tych XX w. na obecną sytuację w UE.

Podsumowując, przy uwzględnieniu, że wzór wrażliwości *C. perfringens* na linkomycynę nie uległ znaczącej zmianie na przestrzeni ostatnich 25 lat, a brak jest wyraźnej korelacji pomiędzy wartościami MIC i skutecznością kliniczną i w kontekście procedury, CVMP uznał, że wskazanie jest w stopniu wystarczającym uzasadnione, dlatego też kury mogą być w dalszym ciągu docelowymi gatunkami zwierząt.

W przypadku kur obecnie zatwierdzona dawka oraz ujednolicona propozycja oznaczała podawanie 3-6 mg linkomycyny na kg masy ciała raz na dobę przez 7 kolejnych dni. Wydawało się, że jest to zgodne z dawkowaniem poddanym ocenie w ramach przedłożonych badań; jednakże zakres, w którym maksymalna dawka jest dwukrotnie wyższa od minimalnej, w połączeniu z brakiem wyraźnych wskazówek dla użytkownika końcowego co do tego, kiedy produkt należy podawać w dawce stanowiącej wyższą, a kiedy niższą wartość graniczną tego zakresu, uznano za niejednoznaczny. Uznano, że najbardziej wskazany byłby pojedynczy (optymalny) poziom dawki; dlatego w oparciu o dostępne dane, i przy uwzględnieniu zmienności w zakresie spożycia wody, a tym samym wielkości dawki przyjętej przez objęte leczeniem zwierzęta, zaproponowano dawkę o mocy 5 mg linkomycyny na kg masy ciała, podawaną przez 7 dni. Wartość ta była wyższa niż minimalna skuteczna moc dawka (3,9 mg/kg) ustalona w badaniu dotyczącym określenia dawki, i mieściła się w zakresie zastosowanym w badaniach potwierdzających dawkę i badaniach dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych. CVMP potwierdził trudności napotykane przy wyznaczaniu pojedynczej dawki i zgodził się co do tego, że proponowana wielkość dawki wynosząca 5 mg linkomycyny podawanej na kg masy ciała przez 7 dni, mimo że dobrana nieco arbitralnie, jest możliwa do zaakceptowania. Minimalna skuteczna dawka wynosiłaby ok. 4 mg/kg masy ciała, przy czym efektem wyboru takiej dawki byłby maksymalny indeks terapeutyczny. Jednakże przy uwzględnieniu zmienności w zakresie przyjmowania substancji czynnej, która może wynikać z podawania dawki w wodzie do picia, a także korzystnego profilu bezpieczeństwa linkomycyny, uznano, że dawka większa od minimalnej dawki skutecznej jest uzasadniona.

Ponadto treść punktu 4.9 ChPL „Dawkowanie i droga podawania” została w znacznym zakresie zmieniona, głównie w celu zwiększenia przejrzystości.

Co się tyczy wyznaczania okresu karencji, nie przeprowadzono badań dotyczących zanikania pozostałości z użyciem produktu Lincocin u kur nowoczesną metodą oznaczania (HPLC). Dostępne są badania przeprowadzone wcześniej przy użyciu metod mikrobiologicznych, które wykazują, że odpowiedni mógłby być okres karencji wynoszący zero dni; uznaje się jednak, że badania te przeprowadzono niezgodnie z obowiązującymi normami.

Przedłożono aktualne badanie dotyczące zanikania pozostałości z użyciem rozpuszczalnego proszku zawierającego połączenie linkomycyny i spektynomycyny, przy czym podana dawka linkomycyny była ok. 3 do 5 razy wyższa niż zalecana dawka produktu Lincocin. Poziomy pozostałości w tkankach zmierzono w próbkach złożonych pobranych od 4 ptaków w dniu 0, 2 i 7 po zakończeniu leczenia. W dniu 2 po zakończeniu leczenia pozostałości w wątrobie, nerkach i mięśniach były niższe niż wartości MRL. W jednej spośród trzech złożonych próbek mięśnia stwierdzono pozostałości na poziomie nieznacznie wyższym niż wartość MRL (57 µg/kg w porównaniu z 50 µg/kg). W oparciu o zaobserwowany wzór zanikania wykazano, że okres karencji wynoszący 5 dni jest odpowiedni w odniesieniu do produktu złożonego.

CVMP zauważył, że najbardziej wskazane byłoby badanie dotyczące zanikania pozostałości z użyciem samego produktu Lincocin (lub produktu biorównoważnego). Jednakże w świetle faktu, że dawka linkomycyny podawana w ramach przedłożonego badania była kilka razy wyższa niż zalecana dawka produktu Lincocin, a czas trwania leczenia był zbliżony, uznano, że dostępne badanie daje dosyć ostrożny wynik, nawet jeżeli nie uwzględniono możliwości interakcji farmakokinetycznych pomiędzy linkomycyną i spektynomycyną. Z tego powodu powyższe badanie

mogłoby zostać zaakceptowane do celów wyznaczenia okresu karencji dla tkanek jadalnych kur w przypadku użycia produktu Lincocin.

W związku z tym uznano, że proponowany okres karencji wynoszący 5 dni można uznać za bezpieczny w odniesieniu do zalecanego schematu dawkowania tj. 5 mg linkomycyny na kg masy ciała raz na dobę przez 7 dni. Ponadto badania przeprowadzone wcześniej na kurach z użyciem produktu Lincocin, w ramach których zastosowano metodę mikrobiologiczną do zmierzenia pozostałości, w jeszcze większym stopniu rozwiewają wątpliwości co do tego, czy okres karencji wynoszący 5 dni jest bezpieczny dla konsumentów.

W przypadku kur niosek brak jest danych potwierdzających okres karencji w odniesieniu do jaj; w związku z tym produkt nie powinien być dopuszczony do stosowania u kur niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadza się w kontekście art. 34 dyrektywy 2001/82/WE, który w ramach bieżącej procedury jest ukierunkowany na osiągnięcie ujednolicenia, na terytorium UE, warunków dopuszczenia do obrotu produktu Lincocin i nazw produktów z nim powiązanych. Procedura wyjaśniająca prowadzi do pełnego ujednolicenia druków informacyjnych (ChPL, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej). Ocena ta jest skoncentrowana na kwestiach związanych z ujednoliceniem, które mogą zmienić bilans korzyści do ryzyka.

Produkt Lincocin jest proszkiem do sporządzania roztworu doustnego zawierającym 400 mg linkomycyny w gramie produktu. Substancja czynna linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym otrzymanym z bakterii *Streptomyces lincolnensis*. Ma ona właściwości bakteriostatyczne i wykazuje aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim (tlenowym i beztlenowym), beztlenowym bakteriom Gram-ujemnym oraz bakteriom z rodzaju *Mycoplasma*.

Ocena korzyści

Na podstawie przedłożonych danych podtrzymane mogą być następujące wskazania dla produktu Lincocin i nazw produktów związanych:

Świnie:

Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc powodowanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kury:

Leczenie i metafilaktyka martwicowego zapalenia jelit powodowanego przez *Clostridium perfringens*.

Świnie

Na poparcie wskazania do leczenia i metafilaktyki enzootycznego zapalenia płuc powodowanego przez bakterię *Mycoplasma hyopneumoniae*, podmiot odpowiedzialny przedłożył dane dotyczące wrażliwości *in vitro*, w tym dane z przeprowadzonego ostatnio badania własnego, a także dane kliniczne, w tym z dane z badań terenowych.

Mimo braku znormalizowanych procedur w odniesieniu do badania MIC środków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w zwalczaniu bakterii z rodzaju *Mycoplasma*, jak również braku wartości granicznych, na podstawie przedłożonych danych dotyczących MIC można było stwierdzić, że wzór wrażliwości *M. hyopneumoniae* na linkomycynę nie uległ znaczącej zmianie na przestrzeni ostatnich 20–25 lat.

Przedłożone dane kliniczne wykazały, że produkt Lincocin jest skuteczny w leczeniu i metafilaktyce enzootycznego zapalenia płuc powodowanego przez *M. hyopneumoniae*, gdy jest podawany w ilości 10 mg linkomycyny na kg masy ciała przez 21 kolejnych dni.

Bilans korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktu Lincocin w leczeniu dyzenterii świń powodowanej przez *B. hyodysenteriae* uznaje się za niekorzystny ze względu na rozwój nabytej oporności i wysoki stopień niepewności co do jej wpływu na skuteczność *in vivo*. Wskazanie do stosowania w leczeniu dyzenterii świń powodowanej przez *B. hyodysenteriae* nie mogło być utrzymane i zostało usunięte.

Kury

Na poparcie proponowanego ujednoliconego wskazania do leczenia i metafilaktyki martwicowego zapalenia jelit powodowanego przez *Clostridium perfringens*, podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wrażliwości *in vitro*, w tym wyniki ostatniego badania własnego z 2016 r., badania kliniczne oraz dane pochodzące z literatury naukowej.

Dane *in vitro* pochodzące z opublikowanej literatury oraz z własnego badania przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wykazały, że rozkład MIC dla linkomycyny jest szeroki, i nie jest jednomodalny. Stwierdzono, że wzór wrażliwości *C. perfringens* na linkomycynę nie uległ znaczącej zmianie na przestrzeni ostatnich 20–25 lat. Brak jednak było ostatecznego dowodu na to, że szczepy *C. perfringens* o wysokich wartościach MIC dla linkomycyny mogą być odporne klinicznie.

Przedłożone dane kliniczne wykazały, że produkt Lincocin jest skuteczny w leczeniu i metafilaktyce martwicowego zapalenia jelit powodowanego przez *C. perfringens* w dawce wynoszącej 5 mg linkomycyny na kg masy ciała przez 7 kolejnych dni.

Ocena ryzyka

Biorąc pod uwagę, że schematy dawkowania zalecane przez CVMP nie zostały zwiększone, a wskazania nie zostały rozszerzone w odniesieniu do tych zatwierdzonych w większości ChPL, ocena bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt i bezpieczeństwa użytkowników nie wykazała nowych problemów. Ujednolicone ostrzeżenia i środki ostrożności proponowane w drukach informacyjnych uznano za wystarczające do celów zapewnienia bezpieczeństwa użytkowników produktu.

Po uwzględnieniu wyników przedłożonego badania dotyczącego zanikania pozostałości oraz wyników obliczeń dokonanych przez CVMP, zalecono okres karencji wynoszący 1 dzień.

Na podstawie przedłożonej dokumentacji uznano, że proponowany okres karencji wynoszący 5 dni w odniesieniu do tkanek jadalnych kur jest bezpieczny dla konsumentów. W związku z brakiem danych podtrzymujących stosowanie okresu karencji w przypadku kur niosek, zastosowanie produktu nie powinno zostać zatwierdzone w odniesieniu do ptaków niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

W ramach przedmiotowej procedury wyjaśniającej nie uwzględniono możliwego ryzyka dla środowiska naturalnego. Jednakże biorąc pod uwagę, że nie rozszerzono schematów dawkowania ani wskazań, nie ma miejsca zwiększenie narażenia środowiska na substancję czynną.

Ryzyko związane ze stosowaniem produktu Lincocin i nazw produktów związanych to na ogół ryzyko związane ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi stosowanymi u zwierząt służących do produkcji żywności, np. rozwój oporności zwalczanych bakterii na środek przeciwdrobnoustrojowy, rozprzestrzenianie się opornych bakterii/czynników oporności, itd.

Mimo, że ryzyko to nie zostało jednoznacznie ocenione, istnieje realna możliwość oddziaływania na zdrowie ludzi w związku z odpornością krzyżową na klindamycynę i inne substancje z grupy makrolidów, linkozamidów i streptogramin. Bakterie ludzkie i zwierzęce mają wspólne uwarunkowania oporności. Oporność może stanowić bezpośrednie zagrożenie w przypadku, gdy

dotyczy odzwierzęcych czynników chorobotwórczych takich jak *Campylobacter* i *Enterococcus*, lub może być przenoszona horyzontalnie za pośrednictwem mobilnych elementów genetycznych. Środki przeciwdrobnoustrojowe z grupy makrolidów, linkozamidów i streptogramin są wyszczególnione przez WHO (2017)³ jako kluczowe w leczeniu niektórych odzwierzęcych zakażeń u ludzi (np. zakażenia *Campylobacter*).

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Możliwe ryzyko rozwoju oporności, która może wpłynąć na skuteczność produktu, a ogólnie na zdrowie zwierząt i ludzi, jest ograniczone dzięki następującym czynnikom:

- Ograniczenie wskazań do tych, które są w wystarczającym stopniu uzasadnione danymi dotyczącymi skuteczności;
- Włączenie informacji dotyczących statusu oporności oraz ostrzeżeń dotyczących ostrożnego stosowania ze względu na oporność do punktu ChPL 4.4 „Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt”, 4.5 (i) „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt”, i 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne”.
- Zmieniona ujednolicona ChPL produktu Lincocin zawiera niezbędne informacje dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Wykazano, że produkt Lincocin jest skuteczny w leczeniu i metafilaktyce enzootycznego zapalenia płuc powodowanego przez *M. hyopneumoniae* u świń.

Potwierdzono także, że produkt Lincocin jest skuteczny w leczeniu i metafilaktyce martwicowego zapalenia jelit powodowanego przez *C. perfringens* u kur.

Ryzyko dla użytkowników uznano za niskie, a odpowiednie informacje dla zapewnienia bezpieczeństwa użytkownika umieszczono w drukach informacyjnych produktu.

Ustalono zadowalające okresy karencji dla zagwarantowania bezpieczeństwa konsumentów.

Po rozpatrzeniu podstaw dla procedury wyjaśniającej oraz danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, CVMP stwierdził, że bilans korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu pozostaje dodatni w przypadku stosowania u świń i kur pod warunkiem uwzględnienia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Mając na uwadze, że

- zakres procedury wyjaśniającej obejmował ujednolicenie charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek informacyjnych;
- CVMP dokonał przeglądu charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek informacyjnych zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny posiadający i uwzględnił całość przekazanych danych;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Lincocin i nazw produktów związanych wymienionych w Aneksie I, dla których charakterystykę produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

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

Aneks III

**Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie
opakowań oraz ulotka dla użytkownika**

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Lincocin 400 mg/g proszek do podania w wodzie do picia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

Linkomycyna (jako linkomycyny chlorowodorek) 400 mg/g

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia

Biały lub białawy proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i kury

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie:

Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*. Obecność choroby w stadzie musi być potwierdzona przed zastosowaniem produktu.

Kury:

Leczenie i metafilaktyka martwiczego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium perfringens*. Obecność choroby w grupie musi być potwierdzona przed zastosowaniem produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie podawać i nie zezwalać na dostęp do wody zawierającej linkomycynę królikom, chomikom, świnkom morskim, szynszylom, koniom lub przeżuwaczom ponieważ może to spowodować ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie stosować w przypadkach znanej odporności na linkozamidy.

Nie stosować u zwierząt z zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Nasilenie choroby może mieć wpływ na pobieranie wody zawierającej produkt leczniczy. W przypadku niewystarczającej ilości pobieranej wody, świnie powinny być leczone parenteralnie.

Wrażliwość *Mycoplasma hyopneumoniae* na środki przeciwbakteryjne jest trudna do oceny *in vitro* ze względu na ograniczenia techniczne. Ponadto brak klinicznych wartości granicznych zarówno dla *M. hyopneumoniae* jak i *C. perfringens*. Tam gdzie to możliwe, leczenie powinno być prowadzone

w oparciu o miejscowe (regionalne lub na poziomie gospodarstwa) informacje epidemiologiczne dotyczące reakcji na leczenie enzootycznego zapalenia płuc/nekrotycznego zapalenia jelit z użyciem linkomycyn.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte o identyfikację patogenu i badania wrażliwości bakterii izolowanych od zwierząt. Patrz również punkt 4.4. Podczas stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy uwzględnić oficjalne, narodowe lub regionalne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego może prowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na linkomycynę i obniżenia skuteczność leczenia innymi linkozamidami, makrolidami i streptograminami B ze względu na możliwą oporność krzyżową.

Należy unikać wielokrotnego lub długotrwałego stosowania przez poprawę higieny i zarządzania na fermie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ten produkt zawiera linkomycynę i laktozę jednowodną, które mogą powodować wystąpienie reakcji alergicznych u niektórych ludzi. Osoby o znanej nadwrażliwości na linkomycynę lub inne linkosamidy lub na laktozę jednowodną, powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

Należy zachować ostrożność by zapobiegać pyleniu i nie wdychać pyłu.

Należy unikać kontaktu ze skórą i oczami.

Podczas stosowania i mieszania tego produktu należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się zatwierdzone maski przeciwpyłowe (jedenorazowa półmaska ochronna do oddychania zgodna z normą europejską EN149 lub maska do oddychania wielokrotnego użytku zgodna z normą europejską EN140 z filtrem EN143), rękawice i okulary ochronne. Jeżeli w następstwie ekspozycji na produkt pojawią się objawy ze strony układu oddechowego, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi te ostrzeżenia.

Po przypadkowym kontakcie ze skórą, oczami lub błonami śluzowymi, przepłukać miejsce kontaktu dużą ilością wody. Jeżeli po ekspozycji na produkt, wystąpią objawy, takie jak wysypka lub podrażnienie oczu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę lub oznakowanie opakowania.

Po użyciu niezwłocznie umyć wodą z mydłem ręce i narażoną na działanie produktu skórę.

Nie jeść, nie pić i nie palić podczas pracy z produktem.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W rzadkich przypadkach, w ciągu pierwszych dwóch dni po rozpoczęciu leczenia, u świń otrzymujących do picia wodę z linkomycyną może wystąpić biegunka/luźny kał i/lub obrzęk odbytu. Rzadko, u niektórych świń może wystąpić zaczerwienienie skóry i lekkie rozdrażnienie. Objawy zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu 5-8 dni bez konieczności przerwania leczenia linkomycyną. Reakcje alergiczne/nadwrażliwości występują rzadko.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badanie laboratoryjne u szczurów nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne, chociaż zgłaszano działanie toksyczne dla płodu. Bezpieczeństwo tego produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego podczas ciąży, laktacji i w okresie nieśności nie zostało określone u gatunków docelowych.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Może istnieć antagonizm pomiędzy linkomycyną a makrolidami, takimi jak erytromycyna oraz innymi bakteriobójczymi antybiotykami; dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania ze względu na kompetycyjne wiązanie z rybosomalną podjednostką 50S ściany komórkowej bakterii.

Biodostępność linkomycyny może być zmniejszona w obecności leków zobojętniających kwas żołądkowy lub węgla aktywnego, pektyn lub kaolinu.

Linkomycyna może nasilać działanie nerwowo-mięśniowe środków znieczulających i zwiotczających mięśnie.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie w wodzie do picia.

Wytyczne dotyczące dawkowania i rekomendowane dawki

W celu zapewnienia odpowiedniego dawkowania, należy określić masę ciała zwierząt tak dokładnie jak jest to możliwe by uniknąć podania zbyt małej dawki.

Pobieranie wody zawierającej produkt leczniczy zależy od stanu fizjologicznego i klinicznego zwierząt. Aby zapewnić odpowiednie dawkowanie, stężenie linkomycyny musi być odpowiednio dostosowane.

Należy często monitorować ilość wody wypijanej przez zwierzęta.

Woda zawierająca produkt powinna być jedynym źródłem wody do picia dla zwierząt przez cały okres leczenia.

Po zakończeniu leczenia, system doprowadzający wodę powinien być odpowiednio wyczyszczony aby zapobiec spożyciu subterapeutycznych ilości substancji czynnej.

Dawkowanie:

Świnie:

Enzootyczne zapalenie płuc: 10 mg linkomycyny na kg masy ciała (co odpowiada 25 mg produktu na kg masy ciała) przez 21 kolejnych dni.

Kury:

Martwicze zapalenie jelit: 5 mg linkomycyny na kg masy ciała (co odpowiada 12,5 mg produktu na kg masy ciała) przez 7 kolejnych dni.

Stężenie roztworu powinno być uzależnione od aktualnej masy ciała zwierząt oraz konsumpcji wody przez zwierzęta i może być obliczone zgodnie z poniższą formułą:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu/kg m.c.)} \times \text{Średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie, codzienne spożycie wody (litry/zwierzę)}} = \text{mg produktu/litr wody do picia}$$

Zaleca się używanie odpowiednio skalibrowanych wag jeżeli wykorzystywana jest tylko część zawartości opakowania. Dzienna dawka jest dodawana do takiej ilości wody by cała woda zawierająca produkt leczniczy została wypita w ciągu 24 godzin. Woda zawierająca lek powinna być zmieniana co 24 godziny. Należy uniemożliwić zwierzętom dostęp do innych źródeł wody do picia.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Dawka większa niż 10 mg linkomycyny na kg masy ciała może powodować biegunkę lub luźny stolec u świń.

Po przypadkowym przedawkowaniu, należy wstrzymać leczenie i rozpocząć ponownie od rekomendowanej dawki.

Brak specyficznych odtrutek, leczenie jest objawowe.

4.11 Okres(-y) karencji

Świnie:

Tkanki jadalne: 1 dzień

Kury:

Tkanki jadalne: 5 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki do stosowania ogólnego: linkosamidy.

Kod ATC vet: QJ01FF02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Linkomycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów, uzyskiwanym z *Streptomyces lincolnensis*, hamującym syntezę białek. Linkomycyna łączy się z podjednostką 50S rybosomu bakterii w pobliżu centrum peptydylotransferazy i zakłóca proces elongacji łańcucha peptydowego powodując przedwczesną dysocjację peptydylo-tRNA z rybosomu.

Linkomycyna jest skuteczna wobec niektórych Gram-dodatnie bakterii (*Clostridium perfringens*) i mykoplazm (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Pomimo, że linkozamidy są generalnie uznane za środki bakteriostatyczne, ich działanie zależy od wrażliwości organizmów i stężenia antybiotyku. Linkomycyna może wykazywać działanie zarówno bakteriostatyczne jak i bakteriobójcze.

Oporność na linkomycynę jest przekazywana przez czynniki przenoszone przez plazmidy (geny *erm*) kodujące metylazy, które modyfikują rybosomalne miejsce wiązania i często prowadzą do oporności krzyżowej wobec innych antybiotyków z grupy makrolidów, linkozamidów i streptogramin. Jednak, u mykoplazm najczęściej występujący mechanizm polega na zmianie miejsca wiązania w drodze mutacji (oporność chromosomalna). Opisano także oporność na linkomycynę uwarunkowaną aktywnym wypompowaniem z komórki lub inaktywacją enzymów. Często stwierdzana jest oporność krzyżowa pomiędzy klindamycyną i linkomycyną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U świń, linkomycyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Jednorazowe podanie chlorowodoru linkomycyny w dawce na poziomie około 22, 55 i 100 mg/kg masy ciała u świń, skutkowało zależnym od dawki stężeniem linkomycyny w surowicy, stwierdzanym 24-36 godzin po podaniu. Najwyższe stężenie w surowicy było obserwowane w 4 godzinie po podaniu. Podobne wyniki stwierdzono po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 4,4 i 11 mg/kg masy ciała u świń. Linkomycyna była wykrywalna od 12 do 16 godzin po podaniu z pikiem stężenia w 4 godzinie. Jednorazowa dawka 10 mg/kg masy ciała została podana świnom w celu określenia biodostępności. Absorpcja linkomycyny po podaniu doustnym wynosiła 53% +/- 19%. Wielokrotne podanie dziennej dawki 22 mg linkomycyny/kg masy ciała przez 3 dni wskazuje na brak kumulacji

linkomycyny u tych gatunków, z niewykrywalnym w surowicy poziomem antybiotyku 24 godziny po podaniu .

Po przekroczeniu bariery jelitowej, linkomycyna jest szeroko dystrybuowana do wszystkich tkanek, a głównie do płuc i jam stawowych; objętość dystrybucji wynosi około 1 litra. Okres połowicznej eliminacji dla linkomycyny jest dłuższy niż 3 godziny. Około 50% linkomycyny jest metabolizowanej w wątrobie. Linkomycyna podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Linkomycyna jest wydalana w niezmienionej formie lub w postaci różnych metabolitów wraz z żółcią i moczem. Wysokie stężenie aktywnej postaci zostało stwierdzone w jelitach.

Kurczętom podawano chlorowodorek linkomycyny w wodzie do picia w dawce około 34 mg/litr (5,1-6,6 mg/kg masy ciała) przez siedem dni. Metabolity stanowiły więcej niż 75% wszystkich pozostałości w wątrobie. Niezmetabolizowana linkomycyna miała nieco krótszy okres półtrwania ($t_{1/2} = 5,8$ godzin) niż wszystkie jej pozostałości. Linkomycyna i jeden nieznany metabolit stanowiły ponad 50% pozostałości w mięśniach w zerowej godzinie. W trakcie leczenia wydzieliny zawierały w przeważającej części niezmetabolizowaną linkomycynę (60-85%).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi produktem leczniczym weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 5 lat.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.
Okres ważności po rekonstytucji zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Białe butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierające 150 g lub 1,5 kg proszku do podania w wodzie do picia zamknięte pokrywką z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) z zabezpieczeniem umożliwiającym stwierdzenie naruszenia zamknięcia .

Wielkości opakowania:
Butelki zawierające 150 g
Butelki zawierające 1,5 kg

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do wypełnienia narodowo

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do wypełnienia narodowo

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Do wypełnienia narodowo

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do wypełnienia narodowo

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Kategoria dostępności: produkt leczniczy weterynaryjny wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Kategoria dostępności: do podawania pod nadzorem lekarza weterynarii.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Butelki zawierające 150 g lub 1,5 kg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Lincocin 400 mg/g proszek do podania w wodzie do picia
Linkomycyna (jako linkomycyny chlorowodorek)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy g zawiera 400 mg linkomycyny (jako linkomycyny chlorowodorek)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

150 g
1,5 kg

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i kury

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okresy karencji

Świnie: tkanki jadalne: 1 dzień

Kury: tkanki jadalne: 5 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności:

Zawartość otwartego opakowania zużyć natychmiast.

Produkt rozcieńczony zużyć w ciągu 24 godzin.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt

Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Do podawania pod nadzorem lekarza weterynarii.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do wypełnienia narodowo

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do wypełnienia narodowo

17. NUMER SERII

Nr serii

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA
Lincocin 400 mg/g proszek do podania w wodzie do picia

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

Do wypełnienia narodowo.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Do wypełnienia narodowo.

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Lincocin 400 mg/g proszek do podania w wodzie do picia

Linkomycyna

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każdy g zawiera:

Linkomycyna (jako linkomycyny chlorowodorek) 400 mg

Biały lub białawy proszek

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie

Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*. Obecność choroby w grupie musi być potwierdzona przed zastosowaniem produktu.

Kury

Leczenie i metafilaktyka martwiczego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium perfringens*. Obecność choroby w stadzie musi być potwierdzona przed zastosowaniem produktu.

5. PRZECIWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie podawać i nie zezwalać na dostęp do wody zawierającej linkomycynę królikom, chomikom, świnkom morskim, szynszylom, koniom lub przeżuwaczom ponieważ może to spowodować ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie stosować w przypadkach znanej odporności na linkozamidy.

Nie stosować u zwierząt z zaburzeniami czynności wątroby.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W rzadkich przypadkach, w ciągu pierwszych dwóch dni po rozpoczęciu leczenia, u świń otrzymujących do picia wodę z linkomycyną może wystąpić biegunka/luźny kał i/lub obrzęk odbytu. Rzadko, u niektórych świń może wystąpić zaczerwienienie skóry i lekkie rozdrażnienie. Objawy zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu 5-8 dni bez konieczności przerwania leczenia linkomycyną. Reakcje alergiczne/nadwrażliwości występują rzadko.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i kury

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie w wodzie do picia.

Wytyczne dotyczące dawkowania i rekomendowane dawki:

W celu zapewnienia odpowiedniego dawkowania, należy określić masę ciała zwierząt tak dokładnie jak jest to możliwe by uniknąć podania zbyt małej dawki.

Pobieranie wody zawierającej produkt leczniczy zależy od stanu fizjologicznego i klinicznego zwierząt. Aby zapewnić odpowiednie dawkowanie, stężenie linkomycyny musi być odpowiednio dostosowane.

Należy często monitorować ilość wody wypijanej przez zwierzęta.

Woda zawierająca produkt powinna być jedynym źródłem wody do picia dla zwierząt przez cały okres leczenia.

Po zakończeniu leczenia, system doprowadzający wodę powinien być odpowiednio wyczyszczony aby zapobiec spożyciu subterapeutycznych ilości substancji czynnej.

Dawkowanie:

Świnie:

Enzootyczne zapalenie płuc: 10 mg linkomycyny na kg masy ciała (co odpowiada 25 mg produktu na kg masy ciała) przez 21 kolejnych dni.

Kury:

Martwicze zapalenie jelit: 5 mg linkomycyny na kg masy ciała (co odpowiada 12,5 mg produktu na kg masy ciała) przez 7 kolejnych dni.

Stężenie roztworu powinno być uzależnione od aktualnej masy ciała zwierząt oraz konsumpcji wody przez zwierzęta i może być obliczone zgodnie z poniższą formułą:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu/kg m.c.)} \times \text{Średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie, dzienne spożycie wody (litry/zwierzę)}} = \text{mg produktu/litr wody do picia}$$

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Zaleca się używanie odpowiednio skalibrowanych wag jeżeli wykorzystywana jest tylko część zawartości opakowania. Dzienna dawka jest dodawana do takiej ilości wody by cała woda zawierająca produkt leczniczy została wypita w ciągu 24 godzin. Woda zawierająca lek powinna być zmieniana co 24 godziny. Należy uniemożliwić zwierzętom dostęp do innych źródeł wody do picia.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Świnie:

Tkanki jadalne: 1 dzień

Kury:

Tkanki jadalne: 5 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: zużyć natychmiast.

Okres ważności po rekonstytucji zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Nasilenie choroby może mieć wpływ na pobieranie wody zawierającej produkt leczniczy. W przypadku niewystarczającej ilości pobieranej wody, świnie powinny być leczone parenteralnie.

Wrażliwość *Mycoplasma hyopneumoniae* na środki przeciwbakteryjne jest trudna do oceny *in vitro* ze względu na ograniczenia techniczne. Ponadto brak klinicznych wartości granicznych zarówno dla *M. hyopneumoniae* jak i *C. perfringens*. Tam gdzie to możliwe, leczenie powinno być prowadzone w oparciu o miejscowe (regionalne lub na poziomie gospodarstwa) informacje epidemiologiczne dotyczące reakcji na leczenie enzootycznego zapalenia płuc/nekrotycznego zapalenia jelit z użyciem linkomycyn.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte o identyfikację patogenu i badania wrażliwości bakterii izolowanych od zwierząt. Należy jednak uwzględnić także ostrzeżenie zawarte w punkcie: Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy uwzględnić oficjalne, narodowe lub regionalne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego może prowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na linkomycynę i obniżenia skuteczności leczenia innymi linkozamidami, makrolidami i streptograminami B ze względu na możliwą oporność krzyżową.

Należy unikać wielokrotnego lub długotrwałego stosowania przez poprawę higieny i zarządzania na fermie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ten produkt zawiera linkomycynę i laktozę jednowodną, które mogą powodować wystąpienie reakcji alergicznych u niektórych ludzi. Osoby o znanej nadwrażliwości na linkomycynę lub inne linkosamidy lub na laktozę jednowodną, powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

Należy zachować ostrożność by zapobiegać pyleniu i nie wdychać pyłu.

Należy unikać kontaktu ze skórą i oczami.

Podczas stosowania i mieszania tego produktu należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się zatwierdzone maski przeciwpyłowe (jednorazowa półmaska ochronna do oddychania zgodna z normą europejską EN149 lub maska do oddychania wielokrotnego użytku zgodna z normą europejską EN140 z filtrem EN143), rękawice i okulary ochronne. Jeżeli w następstwie ekspozycji na produkt pojawią się objawy ze strony układu oddechowego, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi te ostrzeżenia.

Po przypadkowym kontakcie ze skórą, oczami lub błonami śluzowymi, przepłukać miejsce kontaktu dużą ilością wody. Jeżeli po ekspozycji na produkt, wystąpią objawy, takie jak wysypka lub podrażnienie oczu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę lub oznakowanie opakowania.

Po użyciu niezwłocznie umyć wodą z mydłem ręce i narażoną na działanie produktu skórę.

Nie jeść, nie pić i nie palić podczas pracy z produktem.

Ciąża i laktacja:

Badanie laboratoryjne u szczurów nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne, chociaż zgłaszano działanie toksyczne dla płodu. Bezpieczeństwo tego produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego podczas ciąży, laktacji i w okresie nieśności nie zostało określone u gatunków docelowych.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Może istnieć antagonizm pomiędzy linkomycyną a makrolidami, takimi jak erytromycyna oraz innymi bakteriobójczymi antybiotykami; dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania ze względu na kompetycyjne wiązanie z rybosomalną podjednostką 50S ściany komórkowej bakterii.

Biodostępność linkomycyny może być zmniejszona w obecności leków zobojętniających kwas żołądkowy lub węgla aktywnego, pektyn lub kaolinu.

Linkomycyna może nasilać działanie nerwowo-mięśniowe środków znieczulających i zwiotczających mięśnie.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Dawka większa niż 10 mg linkomycyny na kg masy ciała może powodować biegunkę lub luźny stolec u świń.

Po przypadkowym przedawkowaniu, należy wstrzymać leczenie i rozpocząć ponownie od zalecanej dawki.

Brak specyficznych odtrutek, leczenie jest objawowe.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

Nie mieszać z innym produktem leczniczym weterynaryjnym.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI.

Do wypełnienia narodowo

15. INNE INFORMACJE

Właściwości farmakodynamiczne

Linkomycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów uzyskiwanym z *Streptomyces lincolnensis*, hamującym syntezę białek. Linkomycyna łączy się z podjednostką 50S rybosomu bakterii w pobliżu centrum peptydylotransferazy i zakłóca proces elongacji łańcucha peptydowego powodując przedwczesną dysocjację peptydylo-tRNA z rybosomu.

Linkomycyna jest skuteczna wobec niektórych Gram-dodatnie bakterii (*Clostridium perfringens*) i mykoplazm (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Pomimo, że linkosamidy są generalnie uznane za środki bakteriostatyczne, ich działanie zależy od wrażliwości organizmów i stężenia antybiotyku. Linkomycyna może wykazywać działanie zarówno bakteriostatyczne jak i bakteriobójcze.

Oporność na linkomycynę jest przekazywana przez czynniki przenoszone przez plazmidy (geny *erm*) kodujące metylazy, które modyfikują rybosomalne miejsce wiązania i często prowadząc do oporności- krzyżowej wobec innych antybiotyków z grupy makrolidów, linkozamidów i streptogramin. Jednak u mykoplazm najczęściej występujący mechanizm polega na zmianie miejsca wiązania w drodze mutacji (oporność chromosomalna). Opisano także oporność na linkomycynę uwarunkowaną aktywnym wypompowaniem z komórki lub inaktywację enzymów. Często stwierdzana jest oporność krzyżowa pomiędzy klindamycyną i linkomycyną.

Właściwości farmakokinetyczne

U świń, linkomycyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Jednorazowe podanie chlorowodoru linkomycyny w dawce na poziomie około 22, 55 i 100 mg/kg masy ciała u świń, skutkowało zależnym od dawki stężeniem linkomycyny w surowicy, stwierdzanym 24-36 godzin po podaniu. Najwyższe stężenie w surowicy było obserwowane w 4 godzinie po podaniu. Podobne wyniki stwierdzono po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 4,4 i 11 mg/kg masy ciała u świń. Linkomycyna była wykrywalna od 12 do 16 godzin po podaniu z pikiem stężenia w 4 godzinie. Jednorazowa dawka 10 mg/kg masy ciała została podana świniom w celu określenia biodostępności. Absorpcja linkomycyny po podaniu doustnym wynosiła 53% +/- 19%. Wielokrotne podanie dziennej dawki 22 mg linkomycyny/kg masy ciała przez 3 dni wskazuje na brak kumulacji linkomycyny u tych gatunków, z niewykrywalnym w surowicy poziomem antybiotyku 24 godziny po podaniu. Po przekroczeniu bariery jelitowej, linkomycyna jest szeroko dystrybuowana do wszystkich tkanek, a głównie do płuc i jam stawowych; objętość dystrybucji wynosi około 1 litra. Okres połowicznej eliminacji dla linkomycyny jest dłuższy niż 3 godziny. Około 50% linkomycyny jest metabolizowanej w wątrobie. Linkomycyna podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Linkomycyna jest wydalana w niezmienionej formie lub w postaci różnych metabolitów wraz z żółcią i moczem. Wysokie stężenie aktywnej postaci zostało stwierdzone w jelitach.

Kurczętom podawano chlorowodorek linkomycyny w wodzie do picia w dawce około 34 mg/litr (5,1-6,6 mg/kg masy ciała) przez siedem dni. Metabolity stanowiły więcej niż 75% wszystkich pozostałości w wątrobie. Niezmetabolizowana linkomycyna miała nieco krótszy okres półtrwania ($t_{1/2} = 5,8$ godzin) niż wszystkie jej pozostałości. Linkomycyna i jeden nieznan metabolit stanowiły >50% pozostałości w mięśniach w zerowej godzinie. W trakcie leczenia wydzieliny zawierały w przeważającej części niezmetabolizowaną linkomycynę (60-85%) podczas leczenia

Wielkość opakowań

Białe butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zawierające 150 g lub 1,5 kg proszki do podania w wodzie do picia zamykane pokrywką z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) z zabezpieczeniem umożliwiającym stwierdzenie naruszenia zamknięcia.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.