

PRÍLOHA I

**Zoznam názvov, liekových foriem, síl veterinárneho lieku,
cieľových druhov, spôsobov podania, držiteľov rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Účinná látka	Sila	Léková forma	Cieľové druhy	Zpôsob podania
Belgicko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané, kura domáca (broilery)	Orálne (v pitnej vode)
Dánsko	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané	Orálne
Francúzsko	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané, kura domáca	Orálne
Nemecko	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycinum hydrochloridum	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Prášok na použitie v pitnej vode	Ošípané	Orálne
Maďarsko	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané, kura domáca	Pre použitie v pitnej vode
Írsko	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycinum hydrochloridum	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané	Orálne v pitnej vode

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Účinná látka	Sila	Léková forma	Cieľové druhy	Zpôsob podania
Poľsko	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	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané, kura domáca	Pre použitie v pitnej vode
Spojené kráľovstvo	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycinum	400 mg/g	Prášok na prípravu perorálneho roztoku	Ošípané	Pre použitie v pitnej vode

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľa**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Lincocin a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Lincocin je prášok na perorálny roztok obsahujúci 400 mg linkomycínu na gram lieku. Účinná látka linkomycín je linkozamidové antibiotikum, ktoré produkuje mikroorganizmus *Streptomyces lincolnensis*. Je bakteriostatické a pôsobí najmä proti grampozitívnym baktériám (aeróbnym aj anaeróbnym), gramnegatívnym anaeróbnym baktériám a mykoplasme.

Dňa 5. júla 2016 Európska komisia zaslala Európskej agentúre pre lieky oznámenie o predložení podnetu podľa článku 34 smernice 2001/82/ES pre liek Lincocin a súvisiace názvy. Európska komisia postúpila túto vec z dôvodu odlišných vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov (EÚ/EHP), čo viedlo k nezhodám v informáciách o lieku Lincocin a súvisiace názvy (ďalej len „Lincocin“).

Hlavné oblasti nezhôd v existujúcich informáciách o výrobku sa týkajú:

- cieľového druhu,
- indikácií,
- dávkovania,
- ochranných lehôt.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Ošípané

Ošípané už boli schválené ako cieľový druh pre všetky lieky, ktorých sa týka tento postup pri predložení podnetu. Pokiaľ ide o indikáciu na liečbu a metafylaxiu prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* a/alebo inými baktériami citlivými na linkomycín, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC) z niekoľkých štúdií (vrátane nedávnych chránených štúdií, ktoré sa uskutočnili v roku 2016), klinických skúšaní a štúdií z odbornej literatúry. Pokiaľ ide o *in vitro* údaje o citlivosti, hoci nie je k dispozícii žiadna štandardizovaná metodika na určenie hodnoty MIC pre antibiotiká proti mikroorganizmu *B. hyodysenteriae*, bolo zrejmé, že väčšina izolátov nepatrí do populácie zjavného divého typu. Z predložených klinických údajov vyplýva, že liek Lincocin je účinný pri liečbe prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae*; dotknuté štúdie sa však uskutočnili v období rokov 1977 – 1993 a hodnoty MIC izolátov neboli stanovené vo väčšine predložených klinických štúdií. Vysoká úroveň rezistencie mikroorganizmu *B. hyodysenteriae in vitro* preto predstavuje závažnú nejasnosť, pokiaľ ide o klinickú účinnosť lieku Lincocin. Okrem toho, v rámci nedávneho postupu pri predložení podnetu podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre všetky veterinárne lieky obsahujúce kombináciu linkomycínu a spektinomycínu na perorálne podávanie ošípaným alebo kurčatám (EMA/V/A/110)¹ výbor CVMP dospel k záveru, že indikácie týkajúce sa prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* nie sú dostatočne podporené a majú sa vypustiť z informácií o lieku. Keďže závery z uvedeného postupu pri predložení podnetu (EMA/V/A/110) sa môžu extrapolovať na súčasný postup, výbor CVMP dospel k záveru, že táto indikácia sa má takisto vypustiť z informácií o lieku Lincocin.

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](#)

Na podporu indikácie na liečbu a metafylaxiu enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae* držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil *in vitro* údaje o citlivosti vrátane nedávnej chránenej štúdie a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Je potrebné poznamenať, že nie sú k dispozícii žiadne štandardizované postupy na testovanie hodnôt MIC antimikrobiálnych liekov proti mykoplazmám a žiadne klinické hranice, a preto bolo ťažké porovnať výsledky rôznych štúdií. Na základe predložených údajov o MIC vrátane štúdie, ktorú držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil v roku 2016, sa však mohol vyvodiť záver, že vzorec citlivosti mikroorganizmu *M. hyopneumoniae* na linkomycín sa za posledných 20 – 25 rokov výrazne nezmenil.

Pokiaľ ide o klinické údaje, niekoľko štúdií, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa uskutočnilo s formou linkomycínu podávanou v krmive. Biologická rovnocennosť medzi rozpustným práškom a formou premixu sa skúmala v dvoch štúdiách, nemohla sa však formálne preukázať. Keďže však farmakokinetické parametre boli vyššie po podaní rozpustného prášku a vo všeobecnosti sa uznáva, že rozpustné prášky pravdepodobne vedú k lepšej biologickej dostupnosti účinnej látky v porovnaní s formami podávanými v krmive, výbor CVMP akceptoval, že klinické výsledky týkajúce sa formy premixu sa môžu extrapolovať na rozpustný prášok. Predpokladalo sa, že v niektorých štúdiách, v ktorých sa linkomycín podával v krmive, sa preukáže terapeutický a/alebo metafylaktický účinok linkomycínu proti enzootickej pneumónii. Dávky použité v týchto štúdiách boli v súlade s navrhnutou dávkou 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil aj ďalšie údaje z jednej štúdie, v ktorej sa skúmala účinnosť linkomycínu vo forme rozpustného prášku podávaného v pitnej vode ošípaným na farme, kde sa vyskytli problémy s enzootickou pneumóniou. Vzhľadom na dôvod postupu dospel výbor CVMP k názoru, že indikácia „Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae*“ je primerane odôvodnená.

Výbor CVMP ďalej usúdil, že v časti 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh v súhrne charakteristických vlastností lieku je potrebné pridať toto upozornenie:

„Citlivosť mikroorganizmu *Mycoplasma hyopneumoniae* na antimikrobiálne lieky je ťažké otestovať *in vitro* vzhľadom na technické obmedzenia. Okrem toho nie sú k dispozícii klinické limity pre mikroorganizmy *M. hyopneumoniae* a *C. perfringens*. Ak je to možné, liečba má byť založená na miestnych (na úrovni regiónu alebo farmy) epidemiologických informáciách týkajúcich sa odpovede enzootickej pneumónie/nekrotickej enteritídy na liečbu linkomycínom.“

Dávkovací režim pre túto indikáciu sa nezmenil a ostal na úrovni 10 mg linkomycínu/kg telesnej hmotnosti denne počas 21 dní nasledujúcich za sebou. Časť 4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku v súhrne charakteristických vlastností lieku sa však upravila, najmä na účely lepšej zrozumiteľnosti.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil uspokojivú štúdiu o vyčerpávaní rezíduí v prípade ošípaných. Počet zvierat (18 vykastrovaných samcov a 18 samíc) zahrnutých do štúdie a ich hmotnosť (36,5 až 71 kg) boli primerané. Použité dávkovanie (približne 10 mg linkomycínu/kg telesnej hmotnosti/deň podávaného v pitnej vode) sa považovalo za dávkovanie, ktoré predstavuje maximálne množstvo linkomycínu odporúčané pre tento liek. Časy porážky (0 hodín po 3 dňoch liečby a 0, 6, 12 a 24 hodín po 21 dňoch liečby) boli dobre rozvrhnuté na podporu navrhutej ochrannej lehoty nula dní. Opis a platnosť analytickej metódy GC/MS sa považovali za prijateľné.

Na základe výsledkov zo štúdie a výpočtov, ktoré uskutočnil výbor CVMP, sa dospelo k záveru, že ochranná lehota pre mäso a vnútornosti ošípaných nula dní nemusí byť bezpečná pre spotrebiteľov, keďže prvý časový bod, v ktorom boli všetky vzorky pod príslušnými maximálnymi limitmi rezíduí (MRL), bol 12 hodín. Pre mäso a vnútornosti ošípaných sa preto odporučila ochranná lehota jeden deň, ktorá poskytuje dostatočnú hranicu bezpečnosti.

Kurčatá

Kurčatá boli schválené ako cieľový druh v Belgicku, Francúzsku, Maďarsku a Poľsku.

Na podporu navrhutej harmonizovanej indikácie na liečbu a metafylaxiu nekrotickej enteritídy zapríčinennej mikroorganizmom *Clostridium perfringens* držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil *in vitro* údaje o citlivosti vrátane nedávnej chránenej štúdie z roku 2016, klinické štúdie a údaje z odbornej literatúry.

In vitro údaje z uverejnenej literatúry a zo štúdie držiteľa povolenia na uvedenie na trh vyplýva, že distribúcia hodnôt MIC pre linkomycín bola v širokom rozsahu a nebola unimodálna. Napríklad na základe výsledkov štúdie, ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v roku 2016 s 92 európskymi izolátmi, sa preukázal rozsah hodnôt MIC 0,5 µg/ml až >256 µg/ml a trimodálna distribúcia hodnôt MIC pre linkomycín proti mikroorganizmu *C. perfringens* (maximálne hodnoty pri dávke 1 µg/ml, 8 µg/ml a >256 µg/ml), pričom väčšina izolátov nepatrila do populácie zjavného divého typu. Toto zistenie je podobné ako vo väčšine skorších štúdií. Dospelo sa k záveru, že vzorec citlivosti mikroorganizmu *C. perfringens* na linkomycín sa za posledných 25 rokov výrazne nezmenil. K dispozícii však nie je definitívny dôkaz, že kmene mikroorganizmu *C. perfringens* s vysokými hodnotami MIC pre linkomycín môžu byť klinicky rezistentné. K dispozícii však bol dôkaz, hoci pochádzal z modelu subklinickej infekcie, že hodnoty MIC vyššie ako hodnoty pre populáciu zjavného divého typu nevyhnutne nekorelujú s nedostatočnou klinickou účinnosťou linkomycínu (Lanckriet *et al.*, 2010)². Mohlo by ísť o prípad, že lokálne koncentrácie linkomycínu v čreve presahujú hodnotu MIC izolátov iného ako divého typu.

V štúdii titrácie dávky sa skúmal terapeutický účinok rôznych hladín linkomycínu podávaného v pitnej vode na nekrotickú enteritídu v prípade brojlerov za simulovaných prirodzených podmienok. Vypočítalo sa, že koncentrácia 16,9 mg/l je minimálna dávka, ktorá by poskytla maximálny účinok; to zodpovedá vypočítanej dávke 3,9 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávkovanie 3,9 mg/kg telesnej hmotnosti sa skúmalo v ďalších dvoch skúšaníach s podobnými rozvrhmi za simulovaných prirodzených podmienok. Obidve tieto štúdie zahŕňali 1 116 vtákov, ktoré boli rozdelené do liečebnej skupiny a negatívnej kontrolnej skupiny. V obidvoch štúdiách sa zaznamenali významné rozdiely v mierach mortality medzi vtákmi liečenými linkomycínom (0 % a 0,7 %) a negatívnymi kontrolami (14 % a 7,5 %). Hoci sa tieto štúdie uskutočnili v USA v 80. rokoch 20. storočia a hodnoty MIC izolátov zodpovedných za nekrotickú enteritídu v dvoch zo štúdií nie sú známe, držiteľ povolenia na uvedenie na trh určil hodnoty MIC izolátov mikroorganizmu *C. perfringens* získaných z kurčiat v USA v 90. rokoch 20. storočia. Pri porovnaní s novšími európskymi izolátmi (2011 – 2016) boli distribúcie hodnôt MIC podobné, trimodálne s maximálnymi hodnotami, ktoré sa líšili maximálne jedným dvojnásobným riedením. Preto sa predpokladá, že tieto údaje podporujú extrapoláciu zistení z uvedených štúdií uskutočnených v USA v 80. rokoch 20. storočia na súčasnú situáciu v EÚ.

Teda vzhľadom na to, že vzorec citlivosti mikroorganizmu *C. perfringens* na linkomycín sa za posledných 25 rokov výrazne nezmenil a vzhľadom na neprítomnosť jednoznačnej korelácie medzi hodnotami MIC a klinickou účinnosťou výbor CVMP v kontexte tohto postupu usúdil, že indikácia je primerane odôvodnená, a preto sa kurčatá môžu ponechať ako cieľový druh.

Pokiaľ ide o kurčatá, v súčasnosti povolená dávka a harmonizovaný návrh predstavovali podávanie 3 – 6 mg linkomycínu na kg telesnej hmotnosti denne počas siedmich dní nasledujúcich za sebou. Zdalo sa, že je to v súlade s dávkovaním posudzovaným v predložených štúdiách; dvojnásobný dávkovací rozsah bez jasného usmernenia pre koncového používateľa, pokiaľ ide o to, kedy liek podávať vo vyššej alebo nižšej hranici rozsahu, sa však považoval za nejednoznačný. Jedna (optimálna) dávková úroveň sa považovala za vhodnejšiu; na základe dostupných údajov

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

a vzhľadom na variabilitu v príjme vody, a tým aj dávky prijatej liečenými zvieratami, sa navrhla miera dávky 5 mg linkomycínu na kg telesnej hmotnosti počas siedmich dní nasledujúcich za sebou. Táto hodnota prekročila minimálnu účinnú mieru dávky (3,9 mg/kg) určenú v štúdiu hodnotenia dávkovania a bola v rozsahu testovanom v štúdiu na potvrdenie dávky a v štúdiu bezpečnosti cieľových zvierat. Výbor CVMP uznal ťažkosti súvisiace s určením jednej dávky a súhlasil s tým, že hoci bola dávka zvolená trochu ľubovoľne, návrh na dávkovaciu mieru 5 mg linkomycínu na kg telesnej hmotnosti počas siedmich dní je prijateľný. Zdalo by sa, že minimálna účinná dávka je približne 4 mg/kg na kg telesnej hmotnosti a voľba tejto dávky by viedla k maximálnemu terapeutickému indexu. Vzhľadom na variabilitu v príjme účinnej látky, ktorá môže vyplývať z dávkovania prostredníctvom pitnej vody, a vzhľadom na dobrý bezpečnostný profil linkomycínu sa však považovala za odôvodnenú vyššia dávka, než je minimálna účinná dávka.

Okrem toho sa výrazne upravilo znenie časti 4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku v súhrne charakteristických vlastností lieku s hlavným cieľom zlepšiť zrozumiteľnosť.

Pokiaľ ide o určenie ochrannej lehoty, s liekom Lincocin sa neuskutočnili žiadne štúdie vyčerpávania rezíduí v prípade kurčiat s použitím modernej (HPLC) testovacej metódy. K dispozícii sú staršie štúdie, v ktorých sa použili mikrobiologické metódy a z ktorých vyplýva, že primeraná ochranná lehota by mohla byť nula dní; predpokladá sa však, že tieto štúdie sa nevykonávali podľa súčasných noriem.

Bola predložená aktuálna štúdia vyčerpávania rezíduí, v ktorej sa použil rozpustný prášok obsahujúci kombináciu linkomycínu a spektinomycínu a dávka linkomycínu, ktorá sa podávala, bola približne trojnásobne až päťnásobne vyššia než odporúčaná dávka pre liek Lincocin. Hladiny rezíduí v tkanivách sa merali v zložených vzorkách od štyroch vtákov 0, 2 a 7 dní po skončení liečby. Dva dni po skončení liečby boli všetky rezíduá v pečeni, obličke a svalu nižšie ako hodnoty MRL. V jednej z troch zložených vzoriek zo svaly sa zistili rezíduá s trochu vyššou hodnotou ako MRL (57 µg/kg v porovnaní s 50 µg/kg). Na základe pozorovaného vzorca vyčerpávania rezíduí sa pre kombinovaný liek preukázala ochranná lehota päť dní ako primeraná.

Výbor CVMP konštatoval, že vhodnejšia by bola štúdia vyčerpávania rezíduí s použitím lieku Lincocin (alebo s biologicky rovnocenným liekom). Vzhľadom na skutočnosť, že dávka linkomycínu podávaná v predloženej štúdiu bola niekoľkokrát vyššia než odporúčaná dávka pre liek Lincocin a vzhľadom na to, že trvanie liečby bolo podobné, sa však usúdilo, že dostupná štúdia poskytuje skôr konzervatívny výsledok, hoci možnosť farmakokinetických interakcií medzi linkomycínom a spektinomycínom sa neriešila. Z tohto dôvodu by sa uvedená štúdia mohla akceptovať na určenie ochrannej lehoty pre mäso a vnútornosti kurčiat pre liek Lincocin.

Preto sa usúdilo, že navrhnutá ochranná lehota päť dní sa môže považovať za bezpečnú pre odporúčaný dávkovací režim 5 mg linkomycínu na kg telesnej hmotnosti denne počas siedmich dní. Okrem toho, staršie štúdie, ktoré sa uskutočnili s liekom Lincocin v prípade kurčiat a v ktorých sa na meranie rezíduí použila mikrobiologická metóda, poskytujú ďalšie ubezpečenie, že ochranná lehota päť dní je pre spotrebiteľov bezpečná.

Pokiaľ ide o nosnice, k dispozícii nie sú žiadne údaje na podporu ochrannej lehoty pre vajcia; teda použitie lieku nemá byť povolené v prípade nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Toto hodnotenie pomeru prínosu a rizika sa vykonáva v kontexte článku 34 smernice 2001/82/ES, ktorého účelom je dosiahnuť v rámci tohto konania harmonizáciu podmienok povolenia pre liek Lincocin a súvisiace názvy v rámci EÚ. Predloženie podnetu vedie k úplnej harmonizácii informácií

o lieku. Toto hodnotenie sa zameriava na otázky týkajúce sa harmonizácie, ktoré môžu zmeniť pomer prínosu a rizika.

Lincocin je prášok na perorálny roztok obsahujúci 400 mg linkomycínu na gram lieku. Účinná látka linkomycín je linkozamidové antibiotikum, ktoré produkuje mikroorganizmus *Streptomyces lincolnensis*. Je bakteriostatické a pôsobí najmä proti grampozitívnym baktériám (aeróbnym aj anaeróbnym), gramnegatívnym anaeróbnym baktériám a mykoplazme.

Posúdenie prínosu

Na základe predložených údajov môžu byť podporené tieto indikácie pre liek Lincocin a súvisiace názvy:

Ošípané:

Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kurčatá:

Liečba a metafylaxia nekrotickej enteritídy zapríčinennej mikroorganizmom *Clostridium perfringens*.

Ošípané

Na podporu indikácie na liečbu a metafylaxiu enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae* držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil *in vitro* údaje o citlivosti vrátane nedávnej chránenej štúdie a klinické údaje vrátane terénnych štúdií.

Napriek tomu, že nie sú k dispozícii štandardizované postupy na testovanie hodnôt MIC antimikrobiálnych liekov proti mykoplazmám a klinické limity, na základe predložených údajov o hodnotách MIC by sa mohlo dospieť k záveru, že vzorec citlivosti mikroorganizmu *M. hyopneumoniae* na linkomycín sa za posledných 20 – 25 rokov výrazne nezmenil.

Na základe predložených klinických údajov sa preukázalo, že liek Lincocin je účinný pri liečbe a metafylaxii enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae*, keď sa podáva v dávke 10 mg linkomycínu na kg telesnej hmotnosti počas 21 dní nasledujúcich za sebou.

Pomer prínosu a rizika vo vzťahu k použitiu lieku Lincocin proti prasacej dyzentérii zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* sa považuje za negatívny vzhľadom na rozvoj získanej rezistencie a vysokú neistotu, pokiaľ ide o jej vplyv na účinnosť *in vivo*. Indikácia proti prasacej dyzentérii zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* sa už nemohla zachovať a bola odstránená.

Kurčatá

Na podporu navrhutej harmonizovanej indikácie na liečbu a metafylaxiu nekrotickej enteritídy zapríčinennej mikroorganizmom *Clostridium perfringens* držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil *in vitro* údaje o citlivosti vrátane nedávnej chránenej štúdie z roku 2016, klinické štúdie a údaje z odbornej literatúry.

In vitro údaje z uverejnenej literatúry a zo štúdie držiteľa povolenia na uvedenie na trh vyplýva, že hodnoty MIC pre linkomycín boli v širokom rozsahu a neboli unimodálne. Dospelo sa k záveru, že vzorec citlivosti mikroorganizmu *C. perfringens* na linkomycín sa za posledných 25 rokov výrazne nezmenil. K dispozícii však nie je definitívny dôkaz, že kmene mikroorganizmu *C. perfringens* s vysokými hodnotami MIC pre linkomycín môžu byť klinicky rezistentné.

Na základe predložených klinických údajov sa preukázalo, že liek Lincocin je účinný pri liečbe a metafylaxii nekrotickej enteritídy zapríčinennej mikroorganizmom *C. perfringens* v dávkovacej miere 5 mg linkomycínu na kg telesnej hmotnosti počas siedmich dní nasledujúcich za sebou.

Posúdenie rizika

Kedže dávkovacie režimy, ktoré odporučil výbor CVMP, neboli zvýšené a indikácie neboli rozšírené vzhľadom na indikácie schválené vo väčšine súhrnov charakteristických vlastností lieku, posúdenie bezpečnosti cieľových zvierat a bezpečnosti používateľov nepredstavuje nové problémy. Navrhnuté harmonizované upozornenia a opatrenia na používanie v informáciách o lieku sa považovali za primerané na zaistenie bezpečnosti používateľov lieku.

Vzhľadom na výsledky predloženej štúdie vyčerpávania rezíduí a výpočty, ktoré uskutočnil výbor CVMP, sa odporučila ochranná lehota jeden deň.

Na základe predloženej dokumentácie sa navrhnutá ochranná lehota päť dní pre mäso a vnútornosti kurčiat považovala za bezpečnú pre spotrebiteľov. Kedže neboli k dispozícii nijaké údaje na podporu ochrannej lehoty v prípade nosníc, použitie lieku nemá byť povolené v prípade nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu.

V rámci tohto predloženia podnetu sa neposudzovalo možné riziko pre životné prostredie. Kedže však dávkovacie režimy a indikácie neboli rozšírené, vystavenie životného prostredia účinnej látke sa nezvýšilo.

Riziká súvisiace s používaním lieku Lincocin a súvisiace názvy sú riziká, ktoré sa zvyčajne pripisujú antimikrobiálnym liekom, ktoré sa používajú v prípade druhov zvierat určených na produkciu potravín, t. j. rozvoj antimikrobiálnej rezistencie v prípade cieľových baktérií, šírenie rezistentných baktérií/faktorov rezistencie atď.

Hoci tieto riziká neboli jednoznačne posúdené, možný vplyv na zdravie ľudí v dôsledku skríženej rezistencie voči klindamycínu a ďalším látkam zo skupiny makrolidov, linkozamidov a streptogramínov je skutočnosťou. Ľudské a živočíšne baktérie majú rovnaké determinanty rezistencie. Rezistencia môže vyvolať priame výhrady, keď postihuje zoonotické patogény, napríklad kampylobakter a enterokok, alebo sa môže horizontálne preniesť na ľudské patogény prostredníctvom mobilných genetických prvkov. Svetová zdravotnícka organizácia (2017) uvádza makrolidové, linkozamidové a streptogramínové antimikrobiálne lieky³ ako kriticky dôležité na liečbu určitých zoonotických infekcií u ľudí (napríklad infekcií zapríčinených mikroorganizmom kampylobakter).

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizika

Potenciálne riziko rozvoja rezistencie, ktoré by mohlo ovplyvniť účinnosť lieku a celkové zdravie ľudí a zvierat sa obmedzuje:

- obmedzením indikácií na tie, ktoré sú primerane odôvodnené údajmi o účinnosti,
- uvedením informácie o stave rezistencie a pomocou upozornení na obozretné používanie s ohľadom na rezistenciu v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh, v časti 4.5 i) Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat a v časti 5.1 Farmakodynamické vlastnosti,
- zmenený harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku Lincocin obsahuje potrebné informácie na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Preukázalo sa, že liek Lincocin je účinný pri liečbe a metafylaxii enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* v prípade ošipaných.

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

Takisto sa preukázalo, že liek Lincocin je účinný pri liečbe a metafylaxii nekrotickej enteritídy zapríčinenej mikroorganizmom *C. perfringens* v prípade kurčiat.

Riziká pre používateľov sa považovali za nízke a v informáciách o lieku sú uvedené primerané informácie na zaistenie bezpečnosti pre používateľa.

Stanovili sa uspokojivé ochranné lehoty, ktoré zaistia bezpečnosť spotrebiteľov.

Výbor CVMP vzal na vedomie odôvodnenie predloženia podnetu a údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pričom dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku ostáva pozitívny pri použití v prípade ošípaných a kurčiat a podlieha odporúčaným zmenám v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže:

- dôvodom predloženia podnetu bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, a vzal na vedomie všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre liek Lincocin a súvisiace názvy uvedené v prílohe I. Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

PRÍLOHA III

**Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu
a písomná informácia pre používateľov**

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Lincocin rozpustný prášok 400 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Účinná(-é) látka(-y):

Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum) 400 mg/g

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu perorálneho roztoku.
Biely až belavý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Ošípané a kura domáca

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Ošípané: Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie spôsobenej *Mycoplasma hyopneumoniae*. Pred použitím prípravku je potrebné stanoviť výskyt choroby v celej skupine zvierat.

Kura domáca: Liečba a metafylaxia nekrotickej enteritídy spôsobenej *Clostridium perfringens*. Pred použitím lieku je potrebné stanoviť výskyt choroby v celej skupine zvierat.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivenosti na účinnú látku, alebo na niektorú z pomocných látok.
Nepodávajte vodu obsahujúcu linkomycín a zamedzte prístupu k nej králikom, škrečkom, morčatám, činčilám, koňom alebo prežúvavcom, pretože to môže spôsobiť závažné gastrointestinálne problémy.
Nepoužívať v prípadoch rezistencie k linkosamidom.
Nepoužívať v prípadoch pečenej dysfunkcie.

4.4 Osobitné upozornenia <pre každý cieľový druh>

Príjem vody môže byť ovplyvnený stupňom závažnosti ochorenia. Pokiaľ nie je príjem vody dostatočný, mala by byť ošípané liečená parenterálne.

Citlivosť *Mycoplasma hyopneumoniae* k antimikrobiálnym látkam je ťažké testovať in vitro, kvôli technickým ťažkostiam. Navyše nie sú dostupné klinické hraničné koncentrácie (breakpointy) pre *M. hyopneumoniae* ani *C. perfringens*. Ak je to možné, tak by terapia mala byť založená na lokálnych (na úrovni regiónu, farmy) epidemiologických informáciách o odozve enzootickej pneumónie/nekrotickej enteritídy na liečbu linkomycínom.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii cieľového patogénu a testovaní citlivosti cieľových baktérií izolovaných z daného zvieraťa. Avšak je potrebné vziať do úvahy text v odseku 4.4. Pri použití tohto veterinárneho lieku je potrebné vziať do úvahy oficiálnu národnú a regionálnu antimikrobiálnu politiku.

Použitie lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v Súhrnu charakteristických vlastností lieku môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných k linkomycínu a znížiť účinnosti liečby inými linkoasamidmi, makrolidmi a streptogramínom B z dôvodu potenciálnej skríženej rezistencie.

Zabráňte opakovanému alebo predĺženému užívaniu zlepšeným riadením chovu alebo postupy dezinfekcie.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Tento liek obsahuje linkomycín a monohydrát laktózy, ktoré môžu spôsobiť u ľudí alergické reakcie. Ľudia so známou precitlivosťou na linkomycín, iný linkoasmid alebo laktózu by sa mali vyhnúť kontaktu s týmto veterinárnym liekom.

Vyvarujte sa rozvíreniu a inhalácii prášku.

Vyvarujte sa kontaktu prípravku s pokožkou alebo očami.

Pri práci s liekom používať osobné ochranné pomôcky ako normovaný respirátor (buď respirátor na jedno použitie podľa Európskeho štandardu EN149 alebo respirátor podľa Európskeho štandardu EN140 s filtrom podľa EN143), rukavice a ochranné okuliare. Ak sa po expozícii objavia dýchacie symptómy, vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte toto upozornenie lekárovi.

V prípade náhodného zasiahnutia kože, očí alebo sliznice, umyte dôkladne zasiahnutú oblasť veľkým množstvom vody. Ak sa po expozícii objavia príznaky ako vyrážka alebo podráždenie očí, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu alebo obal lekárovi.

Po použití si ihneď umyte ruky a zasiahnutú pokožku mydlom a vodou.

Pri manipulácii s prípravkom sa nesmie jesť, piť alebo fajčiť.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

V zriedkavých prípadoch sa môže u ošipaných liečených vodou medikovanou linkomycínom počas prvých 2 dní po začiatku liečby objaviť hnačka / riedka stolica alebo mierny opuch ritného otvoru. V zriedkavých prípadoch sa môže u niektorých ošipaných objaviť začervenanie kože a mierne podráždené správanie. Tieto príznaky obvykle odznejú samy počas 5-8 dní bez prerušenia liečby linkomycínom. V zriedkavých prípadoch sa môžu objaviť alergické / hypersenzitívne reakcie.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Laboratórne štúdie u potkanov nedokázali žiadne teratogénne účinky, aj keď fetotoxicita bola hlásená. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom. Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity, laktácie alebo znášky cieľových druhov.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Medzi linkomycínom a makrolidmi ako je erytromycín a ďalšie bakteriostatické antibiotiká môže existovať antagonizmus; používať ich súčasne sa preto neodporúča, kvôli kompetitívnej väzbe na 50 S ribozomálnu podjednotku v bunke baktérií.

Biologická dostupnosť linkomycínu sa môže znížiť v prítomnosti žalúdočných antacid alebo aktívneho uhlia, pektínu alebo kaolínu.

Linkomycín môže znásobiť neuromuskulárny účinok anestetík a svalových relaxantov.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Na použitie v pitnej vode.

Odporúčané dávkovanie:

K zaisteniu správneho dávkovania a zabráneniu poddávkovaniu je potrebné čo najpresnejšie zistiť živú hmotnosť zvierat.

Príjem medikovanej vody závisí na fyziologickom a klinickom stave zvierat. K zaisteniu správneho dávkovania je preto potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť koncentráciu linkomycínu.

Príjem vody musí byť často monitorovaný.

Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody po dobu liečby.

Po ukončení liečby by mal byť systém na zásobovanie vodou náležite vyčistený, aby sa predišlo podaniu subterapeutického množstva liečiva.

Dávkovanie:

Ošípané:

Enzootická pneumónia: 10 mg linkomycínu na 1 kg živej hmotnosti (zodpovedá 25 mg lieku na 1 kg živej hmotnosti) nepretržite po dobu 21 dní.

Kurčatá:

Nekrotická enteritída: 5 mg linkomycínu na 1 kg živej hmotnosti (zodpovedá 12,5 mg lieku na 1 kg živej hmotnosti) nepretržite po dobu 7 dní.

Koncentrácia lieku v medikovanej pitnej vode závisí na živej hmotnosti zvierat a ich dennej spotrebe vody. Koncentrácia môže byť stanovená podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{dávk} \text{ (mg prípravku na kg } \underline{\text{ž.hm. a deň}} \text{)}}{\text{priemerný denný príjem vody (l/zviera)}} \times \frac{\text{priemerná živá hmotnosť (kg) liečených zvierat}}{1} = \frac{\text{mg prípravku na liter pitnej vody}}{1}$$

Ak budete používať iba časť balenia, je odporúčané používať kalibrované váhy. Denné množstvo by malo byť pridané do pitnej vody tak, aby bola celá medikácia spotrebovaná počas 24 hodín. Čerstvú medikovanú pitnú vodu je potrebné pripraviť každých 24 hodín. Nesmie byť dostupný žiadny iný zdroj pitnej vody.

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Dávka linkomycínu vyššia ako 10 mg na kg živej hmotnosti môže spôsobiť u ošípaných hnačku a riedku stolicu.

V prípade náhodného predávkovania sa musí liečba ukončiť a začať znova s odporúčaným dávkovaním.

Neexistuje špecifický protiliek, liečba je symptomatická.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 1 deň.

Kura domáca:

Mäso a vnútornosti: 5 dní.

Nepoužívať u nosníc, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibiotikum, linkosamidy

ATCvet kód: QJ01FF02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Linkomycín je linkosamidové antibiotikum produkované *Streptomyces lincolnensis*, ktoré inhibuje proteosyntézu. Linkomycín sa viaže na 50 S podjednotku bakteriálneho ribozómu blízko peptidyl transferázového miesta a interferuje s procesom elongácie peptidového reťazca tým, že spôsobuje disociáciu nedokončenej peptidyl-tRNA z ribozómu.

Linkomycín je účinný proti niektorým grampozitívnym baktériám (*Clostridium perfringens*) a niektorým kmeňom mykoplazmy (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Aj keď sú linkosamidy všeobecne považované za bakteriostatické látky, ich účinnosť závisí na citlivosti organizmu a koncentrácii antibiotiká. Linkomycín môže byť baktériocidný aj bakteriostatický.

Rezistencia k linkomycínu sa často prisudzuje faktorom tvoriacim plazmidy (*erm* gény) kódujúcim metylázy modifikujúce väzobné miesto na ribozóme, čo často vedie ku skríženej rezistencii k iným antimikrobiálnym látkam skupiny makrolidov, linkosamidov a streptograminov. Avšak prevládajúcim mechanizmom u mykoplaziem je zmena väzbového miesta mutáciami (chromozomálna rezistencia). Taktiež bola popísaná rezistencia k linkomycínu sprostredkovaná efluxnými pumpami alebo inaktivujúcimi enzýmy. U linkomycínu a klindamycínu väčšinou dochádza k úplnej skríženej rezistencii.

5.2 Farmakokinetické údaje

U ošípaných sa linkomycín po orálnom podaní rýchlo absorbuje. Po jednorazovom orálnom podaní linkomycínu hydrochloridu ošípaným v dávke približne 22, 55 a 100 mg/kg ž. hm. došlo k zvýšeniu hladiny linkomycínu v plazme v závislosti na dávke (detekované počas 24-36 hodín po podaní). Najvyššia koncentrácia v plazme bola pozorovaná 4 hodiny po podaní. Podobné výsledky boli u ošípaných pozorované tiež po podaní jednorazovej orálnej dávky 4,4 a 11,0 mg/kg ž.hm. Koncentrácia bola detegovateľná 12 až 16 hodín s maximom po 4 hodinách. K stanoveniu biologickej dostupnosti bola podaná ošípaným jednorazová orálna dávka 10 mg/kg ž.hm. Orálna absorpcia linkomycínu bola 53% ± 19%. Opakované podanie linkomycínu ošípaným v dávke 22 mg/kg ž.hm. denne po dobu 3 dní ukázalo, že u tohto druhu nedochádza k akumulácii linkomycínu. Koncentrácia antibiotika v sére nebola detegovateľná po 24 hodinách po podaní.

Linkomycín je distribuovaný do všetkých tkanív, predovšetkým do pľúc a kĺbových dutín, pretože prestupuje črevnou bariérou; distribučný objem je približne 1 liter. Polčas eliminácie linkomycínu je väčší ako 3 hodiny. Približne 50% linkomycínu sa metabolizuje v pečeni. Linkomycín podlieha enterohepatálnej cirkulácii. Linkomycín je eliminovaný nezmenený, alebo vo forme metabolitov, žlčou a močom. Vysoká koncentrácia aktívnej formy bola pozorovaná v črevách.

Kurčatám bol linkomycín hydrochlorid podávaný v pitnej vode v koncentrácii približne 34 mg/l (5,1-6,6 mg/kg ž.hm.) po dobu siedmich dní. Metabolity predstavovali viac ako 75% všetkých rezíduí v pečeni. Nemetabolizovaný linkomycín bol rozštiepený s mierne nižším polčasom ($t_{1/2}$ = 5,8 hodín) než všetky ostatné rezíduá. Linkomycín a jeden neznámy metabolit tvorili >50% rezíduí vo svaľe v čase nula. Exkrementy obsahovali počas liečby predovšetkým nemetabolizovaný linkomycín (60-85%).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Monohydrát laktózy

6.2 Závažné inkompatibility

Tento liek nemiešať s iným veterinárnym liekom.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 5 rokov.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: ihneď spotrebovať

Čas použiteľnosti po rozpustení alebo rekonštitúcii podľa návodu: 24 hodín.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Biele fľaše z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) obsahujúce 150 g alebo 1,5 kg prášku na použitie v pitnej vode s vekom s poistkou proti manipulácii z nízkohustotného polyetylénu (LDPE).

Veľkosti balenia:

Fľaša 150 g.

Fľaša 1,5 kg.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Má byť vyplnené národne.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Má byť vyplnené národne.

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Má byť vyplnené národne.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Má byť vyplnené národne.

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

Podávať pod dohľadom alebo s vedomím zodpovedného veterinárneho lekára.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Flaša obsahujúca 150 g alebo 1,5 kg

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Lincocin rozpustný prášok 400 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku
Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)

2. ÚČINNÉ LÁTKY

Každý g obsahuje 400 mg linkomycínu (ako linkomycín hydrochlorid)

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu perorálneho roztoku

4. VEĽKOSŤ BALENIA

150 g
1,5 kg

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Ošípané a kura domáca

6. INDIKÁCIA (-IE)

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Ochranná lehota:

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 1 deň.

Kura domáca:

Mäso a vnútornosti: 5 dní.

Nepoužívať u nosníc, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

Po prvom otvorení použiť ihneď.

Po prvom nariadení alebo rekonštitúcii použiť do 24 hodín.

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Nie sú.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú
--

Len pre zvieratá.

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ“
--

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Má byť vyplnené národne.

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Má byť vyplnené národne.

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Lincocin rozpustný prášok 400 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Má byť vyplnené národne.

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Má byť vyplnené národne.

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Lincocin rozpustný prášok 400 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku

Lincomycinum

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

Každý g obsahuje:

Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum) 400 mg

Biely až belavý prášok.

4. INDIKÁCIA(-E)

Ošípané

Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie spôsobenej *Mycoplasma hyopneumoniae*. Pred použitím lieku je potrebné stanoviť výskyt choroby v celej skupine zvierat.

Kura domáca

Liečba a metafylaxia nekrotickej enteritídy spôsobenej *Clostridium perfringens*. Pred použitím lieku je potrebné stanoviť výskyt choroby v celej skupine zvierat.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípadoch precitlivlosti na účinnú látku, alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepodávajúť vodu obsahujúcu linkomycín a zamedzte prístupu k nej králikom, škrečkom, morčatám, činčilám, koňom alebo prežúvavcom, pretože to môže spôsobiť závažné gastrointestinálne problémy.

Nepoužívať v prípadoch rezistencie k linkosamidom.

Nepoužívať v prípadoch pečenej dysfunkcie.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

V zriedkavých prípadoch sa môže u ošípaných liečených vodou medikovanou linkomycínom počas prvých 2 dní po začiatku liečby objaviť hnačka / riedka stolica alebo mierny opuch ritného otvoru. V zriedkavých prípadoch sa môže u niektorých ošípaných objaviť začervenanie kože a mierne podráždené správanie. Tieto príznaky obvykle odznejú samy počas 5-8 dní bez prerušenia liečby linkomycínom. V zriedkavých prípadoch sa môžu objaviť alergické / hypersenzitívne reakcie.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Ošípané a kura domáca

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Na použitie v pitnej vode.

Odporúčané dávkovanie:

K zaisteniu správneho dávkovania a zabráneniu poddávkovaniu je potrebné čo najpresnejšie zistiť živú hmotnosť zvierat.

Príjem medikovanej vody závisí na fyziologickom a klinickom stave zvierat. K zaisteniu správneho dávkovania je preto potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť koncentráciu linkomycínu.

Príjem vody musí byť často monitorovaný.

Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody po dobu liečby.

Po ukončení liečby by mal byť systém na zásobovanie vodou náležite vyčistený, aby sa predišlo podaniu subterapeutického množstva liečiva.

Dávkovanie:

Ošípané:

Enzootická pneumónia: 10 mg linkomycínu na 1 kg živej hmotnosti (zodpovedá 25 mg lieku na 1 kg živej hmotnosti) nepretržite po dobu 21 dní.

Kurčatá:

Nekrotická enteritída: 5 mg linkomycínu na 1 kg živej hmotnosti (zodpovedá 12,5 mg lieku na 1 kg živej hmotnosti) nepretržite po dobu 7 dní.

Koncentrácia lieku v medikovanej pitnej vode závisí na živej hmotnosti zvierat a ich dennej spotrebe vody. Koncentrácia môže byť stanovená podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{dávka (mg prípravku na kg ž.hm. a deň)}}{\text{priemerný denný príjem vody (l/zviera)}} \times \frac{\text{priemerná živá hmotnosť (kg) liečených zvierat}}{1} = \frac{\text{mg prípravku na liter pitnej vody}}{1}$$

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Ak budete používať iba časť balenia, je odporúčané používať kalibrované váhy. Denné množstvo by malo byť pridané do pitnej vody tak, aby bola celá medikácia spotrebovaná počas 24 hodín. Čerstvú medikovanú pitnú vodu je potrebné pripraviť každých 24 hodín. Nesmie byť dostupný žiadny iný zdroj pitnej vody.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 1 deň.

Kura domáca:

Mäso a vnútornosti: 5 dní.

Nepoužívať u nosníc, ktoré produkujú alebo sú určené na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na etikete po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu: spotrebujte ihneď.

Čas použiteľnosti po nariadení a rekonštitúcii podľa návodu: 24 hodín.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:

Príjem vody môže byť ovplyvnený stupňom závažnosti ochorenia. Pokiaľ nie je príjem vody dostatočný, mala by byť ošípané liečená parenterálne.

Citlivosť *Mycoplasma hyopneumoniae* k antimikrobiálnym látkam je ťažké testovať in vitro, kvôli technickým ťažkostiam. Navyše nie sú dostupné klinické hraničné koncentrácie (breakpointy) pre *M. hyopneumoniae* ani *C. perfringens*.. Ak je to možné, tak by terapia mala byť založená na lokálnych (na úrovni regiónu, farmy) epidemiologických informáciách o odozve enzootickej pneumónie/nekrotickej enteritídy na liečbu linkomycínom.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii cieľového patogénu a testovaniu citlivosti cieľových baktérií izolovaných z daného zvieraťa. Avšak je potrebné vziať do úvahy text v Osobitných bezpečnostných opatreniach pre každý cieľový druh. Pri použití tohto veterinárneho lieku je potrebné vziať do úvahy oficiálnu národnú a regionálnu antimikrobiálnu politiku.

Použitie lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v Súhrnu charakteristických vlastností lieku môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných k linkomycínu a znížiť účinnosti liečby inými linkoasamidami, makrolidmi a streptogramínom B z dôvodu potenciálnej skríženej rezistencie.

Zabráňte opakovanému alebo predĺženému užívaniu zlepšeným riadením chovu alebo postupy dezinfekcie.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Tento liek obsahuje linkomycín a monohydrát laktózy, ktoré môžu spôsobiť u ľudí alergické reakcie. Ľudia so známou precitlivosťou na linkomycín, iný linkoasmid alebo laktózu by sa mali vyhnúť kontaktu s týmto veterinárnym liekom.

Vyvarujte sa rozvíreniu a inhalácii prášku.

Vyvarujte sa kontaktu prípravku s pokožkou alebo očami.

Pri práci s liekom používať osobné ochranné pomôcky ako normovaný respirátor (buď respirátor na jedno použitie podľa Európskeho štandardu EN149 alebo respirátor podľa Európskeho štandardu EN140 s filtrom podľa EN143), rukavice a ochranné okuliare. Ak sa po expozícii objavia dýchacie symptómy, vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte toto upozornenie lekárovi.

V prípade náhodného zasiahnutia kože, očí alebo sliznice, umyte dôkladne zasiahnutú oblasť veľkým množstvom vody. Ak sa po expozícii objavia príznaky ako vyrážka alebo podráždenie očí, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu alebo obal lekárovi. Po použití si ihneď umyte ruky a zasiahnutú pokožku mydlom a vodou. Pri manipulácii s prípravkom sa nesmie jesť, piť alebo fajčiť.

Gravidita a laktácia:

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity, laktácie alebo znášky cielových druhov.

Laboratórne štúdie u potkanov nedokázali žiadne teratogénne účinky, aj keď fetotoxicita bola hlásená. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Medzi linkomycínom a makrolidmi ako je erytromycín a ďalšie bakteriostatické antibiotiká môže existovať antagonizmus; používať ich súčasne sa preto neodporúča, kvôli kompetitívnej väzbe na 50 S ribozomálnu podjednotku v bunke baktérií.

Biologická dostupnosť linkomycínu sa môže znížiť v prítomnosti žalúdočných antacid alebo aktívneho uhlia, pektínu alebo kaolínu.

Linkomycín môže znásobiť neuromuskulárny účinok anestetík a svalových relaxantov.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Dávka linkomycínu vyššia ako 10 mg na kg živej hmotnosti môže spôsobiť u ošípaných hnačku a riedku stolicu.

V prípade náhodného predávkovania sa musí liečba ukončiť a začať znova s odporúčaným dávkovaním.

Neexistuje špecifický protilek, liečba je symptomatická.

Inkompatibility:

Tento liek nemiešať s iným veterinárnym liekom.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Má byť vyplnené národne.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Farmakodynamické vlastnosti

Linkomycín je linkosamidové antibiotikum produkované *Streptomyces lincolnensis*, ktoré inhibuje proteosyntézu. Linkomycín sa viaže na 50 S podjednotku bakteriálneho ribozómu blízko peptidyl transferázového miesta a interferuje s procesom elongácie peptidového reťazca tým, že spôsobuje disociáciu nedokončenej peptidyl-tRNA z ribozómu.

Linkomycín je účinný proti niektorým grampozitívnym baktériám (*Clostridium perfringens*) a niektorým kmeňom mykoplazmy (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Aj keď sú linkosamidy všeobecne považované za bakteriostatické látky, ich účinnosť závisí na citlivosti organizmu a koncentrácii antibiotiká. Linkomycín môže byť baktériocidný aj bakteriostatický.

Rezistencia k linkomycínu sa často prisudzuje faktorom tvoriacim plazmidy (*erm* gény) kódujúcim metylázy modifikujúce väzobné miesto na ribozóme, čo často vedie ku skríženej rezistencii k iným antimikrobiálnym látkam skupiny makrolidov, linkosamidov a streptograminov. Avšak prevládajúcim mechanizmom u mykoplaziem je zmena väzbového miesta mutáciami (chromozomálna rezistencia). Taktiež bola popísaná rezistencia k linkomycínu sprostredkovaná efluxnými pumpami alebo inaktivujúcimi enzýmy. U linkomycínu a klindamycínu väčšinou dochádza k úplnej skríženej rezistencii.

Farmakokinetické údaje

U **ošípaných** sa linkomycín po orálnom podaní rýchlo absorbuje. Po jednorazovom orálnom podaní linkomycín hydrochloridu ošípaným v dávke približne 22, 55 a 100 mg/kg ž. hm. došlo k zvýšeniu hladiny linkomycínu v plazme v závislosti na dávke (detekované počas 24-36 hodín po podaní). Najvyššia koncentrácia v plazme bola pozorovaná 4 hodiny po podaní. Podobné výsledky boli u ošípaných pozorované tiež po podaní jednorazovej orálnej dávky 4,4 a 11,0 mg/kg ž.hm. Koncentrácia bola detegovateľná 12 až 16 hodín s maximom po 4 hodinách. K stanoveniu biologickej dostupnosti bola podaná ošípaným jednorazová orálna dávka 10 mg/kg ž.hm. Orálna absorpcia linkomycínu bola 53% ± 19%. Opakované podanie linkomycínu ošípaným v dávke 22 mg/kg ž.hm. denne po dobu 3 dní ukázalo, že u tohto druhu nedochádza k akumulácii linkomycínu. Koncentrácia antibiotika v sére nebola detegovateľná po 24 hodinách po podaní.

Linkomycín je distribuovaný do všetkých tkanív, predovšetkým do pľúc a kľbových dutín, pretože prestupuje črevnou bariérou; distribučný objem je približne 1 l. Polčas eliminácie linkomycínu je väčší ako 3 hodiny. Približne 50% linkomycínu sa metabolizuje v pečeni. Linkomycín podlieha enterohepatálnej cirkulácii. Linkomycín je eliminovaný nezmenený, alebo vo forme metabolitov, žlčou a močom. Vysoká koncentrácia aktívnej formy bola pozorovaná v črevách.

Kurčatám bol linkomycín hydrochlorid podávaný v pitnej vode v koncentrácii približne 34 mg/l (5,1-6,6 mg/kg ž.hm.) po dobu siedmich dní. Metabolity predstavovali viac ako 75% všetkých rezíduí v pečeni. Nemetabolizovaný linkomycín bol rozštiepený s mierne nižším polčasom ($t_{1/2}$ = 5,8 hodín) než všetky ostatné rezíduá. Linkomycín a jeden neznámy metabolit tvorili >50% rezíduí vo svalu v čase nula. Exkrementy obsahovali počas liečby predovšetkým nemetabolizovaný linkomycín (60-85%).

Veľkosti balenia:

Biele fľaše z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) obsahujúce 150 g alebo 1,5 kg prášku na použitie v pitnej vode s vekom s poistkou proti manipulácii z nízko-hustotného polyetylénu (LDPE).

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii .