

Priloga I

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila,
živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenja za
promet v državah članicah**

Država članica EU/EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride)	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina (brojlerji)	Peroralna (uporabo v vodi za pitje)
Danska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči	Peroralna
Francija	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Peroralna
Nemčija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albionic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycin hydrochloride	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Peroralni prašek za uporabo v vodi za pitje	Prašiči	Peroralna
Madžarska	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Uporabo v vodi za pitje
Irska	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči	Peroralna Uporabo v vodi za pitje
Poljska	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	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride)	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Uporabo v vodi za pitje

Država članica EU/EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Združeno kraljestvo	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycin	400 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči	Uporabo v vodi za pitje

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Lincocin in povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Lincocin je prašek za peroralno raztopino, ki vsebuje 400 mg linkomicina na gram zdravila. Zdravilna učinkovina linkomicin je linkozamidni antibiotik, ki ga tvori *Streptomyces lincolnensis*. Je bakteriostatičen in v prvi vrsti deluje proti grampozitivnim bakterijam (aerobnim in anaerobnim), gramnegativnim anaerobnim bakterijam in mikoplazmam.

Evropska komisija je 5. julija 2016 Evropsko agencijo za zdravila obvestila o napotitvi na podlagi člena 34 Direktive 2001/82/ES za zdravilo Lincocin in povezana imena. Evropska komisija je to vprašanje napotila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic (EU/EGP), ki so privedle do razlik v informacijah o zdravilu za zdravilo Lincocin in povezana imena (v nadaljevanju imenovano Lincocin).

Glavna področja neskladja v obstoječih informacijah o zdravilu se nanašajo na:

- ciljne živalske vrste,
- indikacije,
- odmerjanje,
- karenci.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Prašiči

Prašiči so že bili odobreni kot ciljna živalska vrsta za vsa zdravila, na katera se nanaša ta napotitveni postopek. V zvezi z indikacijo za zdravljenje in metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae* in/ali druge bakterije, občutljive za linkomicin, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o minimalni inhibitorni koncentraciji (MIK) iz več študij (vključno z nedavnimi lastnimi študijami, opravljenimi leta 2016), kliničnih preskušanj in strokovne literature. Podatki o občutljivosti *in vitro* kažejo, da čeprav ni standardizirane metodologije za določanje vrednosti MIK antibiotikov proti *B. hyodysenteriae*, večina izolatov ne sodi v populacijo sevov divjega tipa. Predloženi klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Lincocin učinkovito za zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, vendar so bile zadevne študije izvedene v obdobju 1977–1993 in v večini predloženih kliničnih študij vrednosti MIK pri izolatih niso bile določene. Posledično veliko negotovost o klinični učinkovitosti zdravila Lincocin predstavlja visoka stopnja odpornosti *in vitro* pri *B. hyodysenteriae*. Poleg tega je odbor CVMP v nedavnem napotitvenem postopku v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomomicina, ki se dajejo peroralno prašičem ali piščancem (EMA/V/A/110)¹, zaključil, da indikacije v zvezi s prašičjo dizenterijo, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, niso bile zadostno podprte in jih je treba črtati iz informacij o zdravilu. Ker se zaključki iz omenjenega napotitvenega postopka (EMA/V/A/110) lahko ekstrapolirajo na trenutni postopek, je odbor CVMP zaključil, da je to indikacijo treba izbrisati tudi iz informacij o zdravilu za zdravilo 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](#)

V podporo indikaciji zdravljenja in metafilakse enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, je imetnik dovoljenja za promet predložil podatke o občutljivosti *in vitro*, vključno z nedavno lastno študijo, in klinične podatke, vključno s študijami na terenu.

Opozoriti je treba, da ni standardiziranih postopkov za določanje vrednosti MIK protimikrobnih zdravil proti mikoplazmam niti kliničnih mejnih vrednosti, kar je otežilo primerjavo rezultatov različnih študij. Kljub temu je bilo možno na podlagi predloženih podatkov o vrednostih MIK in študije, ki jo je imetnik dovoljenja za promet opravil leta 2016, zaključiti, da se vzorec občutljivosti *M. hyopneumoniae* za linkomicin v zadnjih 20–25 letih ni bistveno spremenil.

Klinični podatki v več študijah, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so bili zbrani s formulacijo linkomicina v krmi. Biološko enakovrednost med topnim praškom in formulacijo predmešanice so proučili v dveh študijah, vendar je niso mogli formalno dokazati. Ker so bili farmakokinetični parametri večji pri dajanju topnega praška in ker na splošno velja, da imajo topni praški verjetno večjo biološko uporabnost zdravilne učinkovine v primerjavi s formulacijami v krmi, je odbor CVMP sklenil, da se lahko klinične rezultate, ki se nanašajo na formulacijo predmešanice, ekstrapolira na topni prašek. Nekatere študije, v katerih so dajali linkomicin v krmi, so se šttele za dokaz terapevtskega in/ali metafilaktičnega učinka linkomicina proti enzooski pljučnici. Odmerki, uporabljeni v teh študijah, so bili v skladu s predlaganim odmerkom 10 mg/kg telesne mase. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi dodatne podatke iz študije, v kateri so raziskali učinkovitost linkomicina v obliki topnega praška, ki se daje v pitno vodo, za prašiče na kmetiji s težavami z enzoosko pljučnico v preteklosti. Na splošno je odbor CVMP v okviru postopka menil, da je bila indikacija „Zdravljenje in metafilaksa enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*“, zadostno utemeljena.

Poleg tega je odbor CVMP menil, da je treba v poglavje 4.4 „Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto“ v povzetku glavnih značilnosti zdravila dodati naslednje opozorilo:

„Občutljivost bakterije *Mycoplasma hyopneumoniae* za protimikrobna zdravila je težko določiti *in vitro* zaradi tehničnih omejitev. Poleg tega ni kliničnih mejnih vrednosti za *M. hyopneumoniae* in *C. perfringens*. Če je mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških informacijah glede odziva enzooske pljučnice/nekrotičnega enteritisa na zdravljenje s linkomicinom.“

Režim odmerjanja za indikacijo se ni spremenil in je ostal 10 mg linkomicina/kg telesne mase na dan 21 dni zapored. Poglavje 4.9 „Odmerjanje in pot uporabe“ v povzetku glavnih značilnosti zdravila je bilo kljub temu spremenjeno, predvsem zaradi večje jasnosti.

Glede karence je imetnik dovoljenja za promet zagotovil zadovoljivo študijo izločanja ostankov pri prašičih. Število živali (18 kastriranih samcev in 18 samic), vključenih v študijo, in njihova telesna masa (36,5–71 kg) sta bila primerni. Uporabljeni odmerek (približno 10 mg linkomicina/kg telesne mase/dan, dajanje s pitno vodo) je bil reprezentativen za največjo količino linkomicina, priporočenega za zdravilo. Časi zakola (0 ur po 3 dneh zdravljenja in 0, 6, 12 in 24 ur po 21 dneh zdravljenja) so bili dobro razporejeni, da bi podprli predlagano karenco nič dni. Opis in validacija analitične metode GC/MS sta se štela za sprejemljivo.

Na podlagi rezultatov študije in izračunov odbora CVMP je bilo sklenjeno, da obdobje karence nič dni za prašičje meso in drobovino morda ni varno za potrošnike, saj je bila koncentracija zdravila v vseh vzorcih pod najvišjo mejno vrednostjo ostankov (MRL, maximum residue limits) po 12 urah. Za prašičje meso in drobovino je priporočljiva karenca 1 dan, saj zagotavlja zadostno raven varnosti.

Piščanci

Piščanci so bili dovoljeni kot ciljna živalska vrsta v Belgiji, Franciji, na Madžarskem in Poljskem.

V podporo predlagani usklajeni indikaciji za zdravljenje in metafilakso nekrotičnega enteritisa, ki ga povzroča *Clostridium perfringens*, je imetnik dovoljenja za promet predložil podatke o občutljivosti *in vitro*, vključno z nedavno lastno študijo iz leta 2016, klinične študije in podatke iz strokovne literature.

Podatki *in vitro* iz objavljene literature in lastne študije imetnika dovoljenja za promet so pokazali, da je bila porazdelitev vrednosti MIK linkomicina široka in ni bila unimodalna. Na primer, rezultati študije, ki jo je leta 2016 opravil imetnik dovoljenja za promet na 92 evropskih izolatih, kažejo razpon vrednosti MIK od 0,5 µg/ml do > 256 µg/ml in trimodalno porazdelitev vrednosti MIK linkomicina proti *C. perfringens* (vrhovi pri 1 µg/ml, 8 µg/ml in > 256 µg/ml), pri čemer večina izolatov ne spada v navidezno populacijo sevov divjega tipa. To je podobno kot v večini predhodnih študij. Ugotovljeno je bilo, da se vzorec občutljivosti *C. perfringens* za linkomicin v zadnjih 25 letih ni bistveno spremenil, vendar ni bilo dokončnega dokaza, da so sevi *C. perfringens* z visoko vrednostjo MIK linkomicina lahko klinično odporni. Prav nasprotno, obstajajo dokazi, čeprav iz modela subklinične okužbe, da vrednosti MIK, ki so višje od koncentracij za navidezno populacijo divjega tipa, niso nujno povezane z zmanjšano klinično učinkovitostjo linkomicina (Lanckriet *et al.*, 2010)². Morda je to posledica višjih lokalnih koncentracij linkomicina v črevesju, ki presegajo vrednosti MIK pri izolatih, ki niso divji tipi.

V študiji titracije odmerka so raziskali terapevtski učinek različnih ravni linkomicina, ki so ga dajali s pitno vodo, na nekrotični enteritis pri pitovnih piščancih v simuliranih naravnih pogojih. Izračunali so, da je koncentracija 16,9 mg/l minimalni odmerek, ki bi imel največji učinek; to ustreza izračunanemu odmerku 3,9 mg/kg telesne mase. Odmerjanje 3,9 mg/kg telesne mase so proučili v dveh preskušanjih s podobno zasnovo v simuliranih naravnih pogojih. V študijo je bilo vključenih 1116 ptic, ki so bile razdeljene v skupini za zdravljenje in negativno kontrolo. V obeh študijah so opazili pomembne razlike v stopnji smrtnosti med pticami, zdravljenimi s linkomicinom (0 % in 0,7 %) ter negativnimi kontrolami (14 % in 7,5 %). Čeprav sta bili študiji izvedeni v ZDA v 1980-ih in vrednosti MIK pri izolatih, ki so v študijah povzročili nekrotični enteritis, niso znane, je imetnik dovoljenja za promet določil vrednosti MIK pri izolatih *C. perfringens*, osamljenih iz piščancev v ZDA v 1990-ih. V primerjavi z novjšimi izolati v EU (2011–2016) so porazdelitve vrednosti MIK podobne in so trimodalne, pri čemer so vrhovi med seboj oddaljeni za največ dvakratno redčino. Podatki v tej obliki se štejejo, da podpirajo ekstrapolacijo ugotovitev iz zgoraj omenjenih študij, izvedenih v ZDA v 1980-ih, na trenutne razmere v EU.

Odbor CVMP je ob upoštevanju, da se vzorec občutljivosti *C. perfringens* za linkomicin v zadnjih 25 letih ni bistveno spremenil, odsotnosti prepričljive korelacije med vrednostmi MIK in klinično učinkovitostjo ter konteksta postopka, menil, da je indikacija zadostno utemeljena, zato se piščanci lahko ohranijo kot ciljna živalska vrsta.

Za piščance je trenutno odobreni odmerek in usklajeni predlog odmerka 3–6 mg linkomicina na kg telesne mase na dan 7 dni zapored. Zdi se, da je to v skladu z odmerjanjem v predloženih študijah, vendar je največji odobreni odmerek dvakratnik najmanjšega, hkrati pa ni jasnih smernic za končnega uporabnika glede izbire večjega oz. manjšega odmerka, kar se šteje za nejasno. Prednost ima ena (optimalna) velikost odmerka; na podlagi razpoložljivih podatkov in ob upoštevanju spremenljivosti vnosa vode in posledično odmerka, ki ga zaužijejo zdravljene živali, je bil predlagan odmerek 5 mg linkomicina na kg telesne mase 7 dni zapored. Ta presega najmanjši

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

učinkoviti odmerek (3,9 mg/kg), ki je bil določen v študiji vrednotenja odmerka, vendar je znotraj območja preskušanih odmerkov v študijah potrditve odmerjanja in študijah o varnosti pri ciljnih živalskih vrstah. Odbor CVMP je seznanjen s težavami pri določanju enega samega odmerka in se strinja, da je sprejemljiv predlog odmerka 5 mg linkomicina na kg telesne mase 7 dni zapored, čeprav je številka izbrana nekoliko arbitrarno. Kaže, da je najmanjši učinkovit odmerek približno 4 mg/kg na kg telesne mase in izbira tega odmerka bi privedla do največjega terapevtskega indeksa. Če se upošteva spremenljivost vnosa zdravilne učinkovine, ki je posledica odmerjanja v pitno vodo, in dober varnostni profil linkomicina, odmerek, ki je večji od najmanjšega učinkovitega odmerka, velja za upravičenega.

Poleg tega je bilo besedilo poglavja 4.9 „Odmerjanje in pot uporabe“ v povzetku glavnih značilnosti zdravila obširno spremenjeno z glavnim ciljem povečanja jasnosti.

Kar zadeva določitev karence, študije o izločanju ostankov linkomicina niso bile opravljene s sodobno analizno metodo (HPLC). Na voljo so starejše študije z mikrobiološkimi metodami, ki kažejo, da bi lahko bila ustrezna karenca nič dni; vendar se šteje, da te študije niso bile izvedene v skladu s sedanjimi standardi.

Najnovejša študija izločanja ostankov je bila opravljena s topnim praškom, ki je vseboval kombinacijo linkomicina in spektinomicina, uporabljeni odmerek linkomicina pa je bil približno 3 do 5-krat večji od priporočenega odmerka za zdravilo Lincocin. Raven ostankov v tkivu so izmerili v sestavljenih vzorcih iz 4 ptic, odvzetih 0, 2 in 7 dni po koncu zdravljenja. Po 2 dneh po koncu zdravljenja so bili vsi ostanki v jetrih, ledvicah in mišicah pod ravni MRL. En sestavljen vzorec mišic od treh je imel koncentracijo ostankov nekoliko nad najvišjo mejno vrednostjo (57 µg/kg glede na mejno vrednost 50 µg/kg). Na podlagi ugotovljenega vzorca izločanja je bilo dokazano, da je za kombinirano zdravilo primerna petdnevna karenca.

Odbor CVMP je ugotovil, da bi bila bolj primerna študija izločanja ostankov, v kateri bi uporabili samo zdravilo Lincocin (ali biološko enakovredno zdravilo). Vendar je bilo glede na dejstvo, da je bil odmerek linkomicina, uporabljen v študiji, večkrat večji od priporočenega odmerka za zdravilo Lincocin ob podobnem trajanju zdravljenja, se je štelo, da razpoložljiva študija zagotavlja precej konzervativen rezultat, čeprav ni bila obravnavana možnost farmakokinetičnih interakcij med linkomicinom in spektinomicinom. Zaradi navedenega bi lahko študijo sprejeli za določitev obdobja karence za piščančje meso in drobovino za zdravilo Lincocin.

Zato je bilo ocenjeno, da se predlagana karenca pet dni lahko šteje za varno pri priporočeni shemi odmerjanja 5 mg linkomicina na kilogram telesne mase na dan 7 dni zapored. Poleg tega starejše raziskave, opravljene z zdravilom Lincocin pri piščancih, v katerih je bila uporabljena mikrobiološka metoda določanja ostankov, predstavljajo dodatno zagotovilo, da je petdnevna karenca varna za potrošnike.

Kar zadeva kokoši nesnice, ni podatkov, ki bi podprli karenco za jajca; zato se pri nesnicah, ki ležejo jajca za prehrano ljudi, ne sme dovoliti uporabe zdravila.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

To vrednotenje koristi in tveganja je bilo opravljeno v okviru člena 34 Direktive 2001/82/ES, ki je v tem postopku namenjen uskladitvi pogojev za izdajo dovoljenja za zdravilo Lincocin in z njim povezanih imen v EU. Rezultat napotitve je popolna uskladitev informacij o zdravilu. To vrednotenje se osredotoča na vprašanja v zvezi z usklajevanjem, ki lahko spremenijo razmerje med koristmi in tveganjem.

Zdravilo Lincocin je prašek za peroralno raztopino, ki vsebuje 400 mg linkomicina na gram zdravila. Zdravilna učinkovina linkomicin je linkozamidni antibiotik, ki ga tvori *Streptomyces lincolnensis*. Je bakteriostatičen in v prvi vrsti deluje proti grampozitivnim bakterijam (aerobnim in anaerobnim), gramnegativnim anaerobnim bakterijam in mikoplazmam.

Ocena koristi

Na podlagi predloženih podatkov je mogoče podpreti naslednje indikacije za zdravilo Lincocin in z njim povezana imena:

Prašiči:

Zdravljenje in metafilaksa enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Piščanci:

Zdravljenje in metafilaksa nekrotičnega enteritisa, ki ga povzroča *Clostridium perfringens*.

Prašiči

V podporo indikaciji za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, je imetnik dovoljenja za promet predložil podatke o občutljivosti *in vitro*, vključno z nedavno lastno študijo in kliničnimi podatki, vključno s študijami na terenu.

Kljub pomanjkanju standardiziranih postopkov za določanje MIK protimikrobnih zdravil proti mikoplazmam in kliničnih mejnih vrednosti, ki temeljijo na podatkih MIK, je mogoče sklepati, da se vzorec občutljivosti *M. hyopneumoniae* za linkomicin v zadnjih 20–25 letih ni bistveno spremenil.

Predloženi klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Lincocin učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, če se daje 10 mg linkomicina na kg telesne mase 21 dni zapored.

Razmerje med koristmi in tveganjem v zvezi z uporabo zdravila Lincocin proti prašičji dizenteriji, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, je negativno zaradi razvoja pridobljene odpornosti in velike negotovosti glede njenega vpliva na učinkovitost zdravila *in vivo*. Indikacije proti prašičji dizenteriji, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, ni več mogoče ohraniti in je bila izbrisana.

Piščanci

Imetnik dovoljenja za promet je v podporo predlogu usklajene indikacije za zdravljenje in metafilakso nekrotičnega enteritisa, ki ga povzroča *Clostridium perfringens*, predložil podatke o občutljivosti *in vitro*, vključno z nedavno lastno študijo iz leta 2016, klinične študije in podatke iz strokovne literature.

Podatki *in vitro* iz objavljene literature in iz lastne študije imetnika dovoljenja za promet so pokazali, da so vrednosti MIK linkomicina imele širok razpon in niso bile porazdeljene unimodalno. Ugotovljeno je bilo, da se vzorec občutljivosti *C. perfringens* za linkomicin v zadnjih 25 letih ni bistveno spremenil, vendar ni bilo dokončnega dokaza, da so sevi *C. perfringens* z visoko vrednostjo MIK linkomicina lahko klinično odporni.

Navedeni klinični podatki so pokazali, da je zdravilo Lincocin učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi nekrotičnega enteritisa, ki ga povzroča *C. perfringens*, pri odmerku 5 mg linkomicina na kg telesne mase 7 dni zapored.

Ocena tveganja

Ker odbor CVMP ni priporočil povečanja sheme odmerjanja in razširitve indikacij glede na večino odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, se pri ocenjevanju varnosti pri ciljnih živalskih

vrstah in varnosti uporabnikov niso pojavila nova vprašanja. Usklajena opozorila in previdnostni ukrepi, predlagani v informacijah o zdravilu, so se šteli za primerne za zagotovitev varnosti uporabnikov zdravila.

Glede na rezultate predložene študije o izločanju ostankov in izračune odbora CVMP je bila priporočena karencen dan.

Na podlagi predložene dokumentacije se je predlagana karencen pet dni za piščančje meso in drobovino štela za varno za potrošnike. Ker ni bilo podatkov, ki bi podprli karencen pri kokoših nesnicah, se zdravilo ne sme odobriti za uporabo pri nesnicah, ki ležejo jajca za prehrano ljudi.

Morebitno tveganje za okolje ni bilo obravnavano kot del tega napotitvenega postopka. Ker se sheme odmerjanja in indikacije niso razširile, se izpostavljenost okolja zdravilni učinkovini ne poveča.

Tveganja, povezana z uporabo zdravila Lincocin in z njimi povezanih imen, so enaka kot pri običajnih protimikrobnih zdravilih, ki se uporabljajo pri živalih za prehrano ljudi, tj. razvoj protimikrobne odpornosti pri ciljnih bakterijskih vrstah, razširjanje odpornih bakterij/dejavnikov odpornosti itd.

Čeprav ta tveganja niso bila nedvoumno ovrednotena, obstaja realna možnost vpliva na zdravje ljudi zaradi navzkrižne odpornosti proti klindamicinu in drugim snovem iz skupine makrolidov, linkozamidov in streptograminov. Bakterije človeka in živali imajo enake determinante odpornosti. Odpornost je lahko neposredno zaskrbljujoča, če se pojavi pri povzročiteljih zoonoz, kot sta *Campylobacter* in *Enterococcus*, ali če se je zmožna horizontalno prenesti na človeške bolezenske povzročitelje prek mobilnih genskih elementov. Svetovna zdravstvena organizacija (2017)³ navaja, da so makrolidi, linkozamidi in streptogramini, protimikrobna zdravila ključnega pomena za zdravljenje določenih zoonotskih okužb pri ljudeh (kot je kampilobakterioza).

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Tveganje za razvoj odpornosti, ki bi lahko vplivalo na učinkovitost zdravila in splošno zdravje živali in ljudi, je omejeno zaradi:

- omejitve indikacij na tiste, ki so ustrezno utemeljene s podatki o učinkovitosti;
- vključitvijo informacij o stanju odpornosti in opozoril o preudarni rabi v zvezi z odpornostjo v poglavju 4.4 „Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto“, 4.5 (i) „Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih“ in 5.1 „Farmakodinamične lastnosti“ v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
- Usklajen in popravljen povzetek glavnih značilnosti zdravila Lincocin vsebuje potrebne informacije za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Dokazano je bilo, da je zdravilo Lincocin učinkovito za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae* pri prašičih.

Zdravilo Lincocin je dokazano učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi nekrotičnega enteritisa, ki ga povzroča *C. perfringens* pri piščancih.

Tveganje za uporabnike je bilo ocenjeno kot nizko, informacije o zdravilu pa vsebujejo ustrezne informacije za zagotavljanje varnosti uporabnikov.

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

Določene so bile zadovoljive karence, ki zagotavljajo varnost potrošnikov.

Po proučitvi razlogov za napotitev in podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CVMP ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem zdravila še naprej pozitivno za uporabo pri prašičih in piščancih, če se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenj za promet z zdravilom, in proučil vse predložene podatke;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravilo Lincocin in povezana imena, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Lincocin 400 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g praška za peroralno raztopino vsebuje:

Učinkovina:

linkomicin v obliki linkomicinijevega klorida	400,0 mg
---	----------

Pomožne snovi:

Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni	1,2 mg
laktoza monohidrat	do 1,0 g

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za dajanje v vodo za pitje.

Bel do umazano bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči in brojlerji

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči:

zdravljenje in metafilaksa enzootske pneumonije, ki jo povzroča *Mycoplasma Hyopneumoniae*.
Pred uporabo zdravila, mora biti bolezen potrjena.

Brojlerji:

zdravilo je namenjeno zdravljenju in preprečevanju nekrotičnega enteritisa pri brojlerjih, ki jih povzroča *Clostridium perfringens*.

Pred uporabo zdravila, mora biti bolezen potrjena.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino, na dodatek ali na katero koli pomožno snov. Zdravila ne dajemo in ne dovolimo dostopa do pitne vode, ki vsebuje linkomicin: kuncem, hrčkom, morskim prašičkom, činčilam, konjem ali prežvekovalcem, saj to lahko vodi v resnejše gastrointestinalne motnje.

Ne uporabite v primeru rezistence na linkozamide.

Ne uporabite v primeru jetrne disfunkcije.

4.4. Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Resnost bolezni lahko vpliva na vnos pitne vode. V primeru nezadostnega vnosa vode je treba prašiče zdraviti parenteralno.

Občutljivost *Mycoplasma hyopneumoniae* na protimikrobno učinkovino je težko preskušati *in vitro* zaradi tehničnih omejitev. Poleg tega so klinične mejne vrednosti pomanjkljive za obe bakteriji: *M.Hyopneumoniae* in *C.perfringens*. Ker je to mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalni (regionalni, na nivoju kmetije) epidemiološki situaciji, glede na odgovor na občutljivost ciljnih bakterij (pri enzootski pneumoniji in nekrotičnem enteristisu) na linkomicin.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila mora prednostno temeljiti na identifikaciji ciljnega patogena in občutljivostnih testih bakterij, izoliranih iz živali. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pri uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne protimikrobne smernice.

Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki odstopa od navodil, navedenih v povzetku glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih na linkomicin, in lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z drugimi linkozamidi, makrolidi in streptogramini B zaradi možnosti navzkrižne odpornosti.

Večkratni ali dolgotrajnejši uporabi se je treba izogniti z izboljšanjem upravljanja kmetij in higienskih dobrih praks.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

To zdravilo vsebuje linkomicin in laktozo monohidrat, ki lahko pri ljudeh povzročata alergične reakcije.

Ljudje, pri katerih je znana preobčutljivost na linkomicin ali ostale linkozamide ali na laktozo monohidrat, se morajo izogibati stiku s tem zdravilom.

Treba je paziti, da se ne dviguje in vdihava prahu.

Izogibajte se stiku s kožo in očmi.

Osebna zaščitna oprema mora vsebovati odobrene protiprašne maske (bodisi respirator za enkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN149 ali respirator za enkratno uporabo, ki je skladen z evropskim standardom EN140 s filtrom EN143), rokavice in zaščitna očala med rokovanjem in mešanjem zdravila. Če se po izpostavitvi pojavijo dihalni simptomi, poiščite zdravniško pomoč in to opozorilo pokažite zdravniku.

V primeru nenamerne kontakta s kožo, očmi ali sluznicami, temeljito sperite prizadeto območje z veliko vode. Če se po izpostavitvi pojavijo simptomi, kot so kožni izpuščaj ali vztrajno draženje oči, nemudoma poiščite zdravniško pomoč in zdravniku pokažite navodilo za uporabo ali etiketo.

Takoj po uporabi si umijte roke in izpostavljeno kožo z milom in vodo.

Med ravnanjem z zdravilom ne jejte, ne pijte ali kadite.

4.6. Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Pri prašičih se pri prevelikih odmerkih linkomicina lahko pojavi driska/mehko blato in/ali blag perianalni edem, 2 dni po začetku dajanja zdravila. Med zdravljenjem so posamezne živali lahko nemirne, slabo jejo, nekatere dobijo rahlo pordelo kožo. Znaki spontano izginejo po 5 do 8 dneh, ne da bi živalim prenehali dajati linkomicin. Alergične/preobčutljivostne reakcije so redke.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7. Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah niso bili dokazani teratogeni učinki, čeprav so poročali o fetotoksičnosti. Varnost zdravila v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med linkomicinom in makrolidi kot je eritromicin ali drugimi baktericidnimi antibiotiki lahko pride do antagonizma, zato hkratna uporaba ni priporočljiva zaradi kompetitivne vezave na 50S ribosomalno podenoto bakterijske celice.

Biološka razpoložljivost linkomicina se lahko zmanjša v prisotnosti želodčne kisline ali aktivnega oglja, pektina ali kaolina.

Linkomicin lahko potencira nevromuskularne učinke anestetikov in mišičnih relaksansov.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Zdravilo dajajte raztopljeno v vodi za pitje.

Navodila za odmerjanje in priporočeni odmerki:

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba telesno težo določiti čim bolj natančno, da se izognemo nezadostnemu odmerjanju.

Vnos medicirane vode je odvisen od fiziološkega in kliničnega stanja živali. Da bi dobili pravi odmerek, je treba ustrezno prilagoditi koncentracijo linkomicina.

Vnos vode je treba pogosto spremljati.

Medicirana voda mora biti edini vir pitne vode za živali za celotno trajanje zdravljenja.

Po končanem zdravljenju je treba vodovodni sistem ustrezno očistiti, da se prepreči vnos subterapevtskih količin zdravilne učinkovine.

Odmerjanje:

Prašiči:

enzootska pneumonija: odmerek 10 mg linkomicina na 1 kg telesne mase (kar ustreza 25 mg zdravila na 1 kg telesne mase) dajajte 21 zaporednih dni v vodi za pitje.

Brojlerji:

Nekrotični enteritis: dnevni odmerek je 5 mg na kg telesne mase (kar ustreza 12,5 mg zdravila na 1 kg telesne mase). Zdravljenje ali kontrola nekrotičnega enteritisa pri piščancih traja 7 dni zapored.

Koncentracija, ki jo je treba uporabiti, je odvisna od dejanske telesne mase in porabe vode živali in se lahko izračuna v skladu z naslednjo formulo:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)}}{\text{Povprečni dnevni vnos vode (l/žival)}} \times \frac{\text{Povprečna telesna masa (v kg) zdravljenih živali}}{\text{mg zdravila na liter pitne vode}} =$$

Priporoča se uporaba primerne kalibrirane opreme za tehtanje, če se uporabljajo delne količine. Dnevno količino dodamo v pitno vodo tako, da bo vso zdravilo porabljeno v 24 urah. Vsak dan pripravite svežo raztopino. Noben drug vir pitne vode ne sme biti na voljo.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Večji odmerki od 10 mg linkomicina/kg telesne mase lahko povzročijo drisko in mehko blato pri prašičih.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja, prenehajte z zdravljenjem in ponovno začnite s priporočenim odmerkom.
Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatsko.

4.11 Karenca

Prašiči:

Meso in organi : 1 dan.

Brojlerji:

Meso in organi : 5 dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Protimikrobne učinkovine za sistemsko zdravljenje, Linkozamidi
Oznaka ATC vet: QJ01FF02

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Linkomicin je antibiotik iz skupine linkozamidov in je proizvod bakterije *Streptomyces lincolensis*, ki inhibira sintezo beljakovin. Linkomicin se veže na podenoto bakterijskega ribosoma 50 S, ki je blizu centra za prenos peptidov, in moti proces elongacije peptidne verige, tako da povzroči prezgodnjo disociacijo peptidil-tRNA iz ribosomov.

Lincomycin deluje proti nekaterim gram pozitivnim bakterijam (*Clostridium perfringens*) in mikoplazmam (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Medtem ko se linkozamidi na splošno štejejo za bakteriostatične, je aktivnost odvisna od občutljivosti organizma in koncentracije antibiotika. Linkomicin lahko deluje baktericidno ali bakteriostatično. Odpornost na linkomicin pogosto povzročajo prenosljivi plazmidi (geni), ki kodirajo metilaze, ki spreminjajo mesto vezave ribosomov in pogosto vodijo do navzkrižne odpornosti proti drugim protimikrobnim zdravilom iz skupin makrolidov, linkozamidov in streptograminov. Vendar je najpogostnejši mehanizem v mikoplazmah sprememba mesta vezave z mutacijskimi dogodki (kromosomska odpornost). Opisana je bila tudi odpornost na linkomicin s posredovanjem iztočne črpalke ali z inaktiviranjem encimov. Pogosta je popolna navzkrižna odpornost med linkomicinom in klindamicinom.

5.2 Farmakokinetični podatki

Linkomicin se po peroralnem dajanju pri prašičih hitro resorbira.

Enkratna peroralna administracija linkomicinijevega klorida pri odmerkih približno 22, 55 in 100 mg / kg telesne mase pri prašičih omogoča vsebnost serumskega odmerka linkomicina, ugotovljeno 24 do 36 ur po dajanju. Največjo vsebnost v serumu doseže v 4 urah. Podobne rezultate so opazili po enkratnih peroralnih odmerkih 4,4 in 11,0 mg / kg telesne mase pri prašičih. Vrednosti so bile zaznane za 12 do 16 ur, največje koncentracije pa so se pojavile pri 4 urah. Za ugotavljanje biološke razpoložljivosti je bil prašičem dovolj en sam peroralni odmerek 10 mg / kg telesne mase. Ugotovljeno je bilo, da peroralna absorpcija linkomicina znaša 53% +/- 19%.

Ponavljajoče se odmerjanje prašičem, z dnevnimi peroralnimi odmerki 22 mg linkomicina / kg telesne mase za 3 dni ni nakazovalo kopičenja lincomicina pri tej živalski vrsti, pri čemer se po 24 urah po dajanju ne zaznavajo serumske vrednosti antibiotika.

Pri prehajanju preko črevesne pregrade se linkomicin široko porazdeli v vsa tkiva, zlasti pljuča in sklepne votline; volumen porazdelitve je približno 1 L. Razpolovni čas izločanja linkomicina je večji od 3 ur. Približno 50% linkomicina se presnavlja v jetrih. Linkomicin gre skozi enterohepatično cirkulacijo. Linkomicin se izloči nespremenjeno ali v obliki različnih metabolitov v žolču in urinu. V črevesju opazimo visoke koncentracije aktivne oblike.

Piščancem so dajali linkomicinijev klorid v pitni vodi na ravni približno 34 mg / 1L (5,1-6,6 mg / kg telesne mase) sedem dni. Presnovki so predstavljali več kot 75% vseh ostankov v jetrih. Ne-metaboliziran linkomicin se je zmanjšal pri nekoliko večji razpolovni dobi ($t_{1/2} = 5,8$ ure) kot skupni ostanek. Linkomicin in en neznan metabolit sta predstavljala > 50% mišičnega ostanka v ničelnih urah. Med zdravljenjem so izločki vsebovali večinoma ne-metaboliziran linkomicin (60-85%).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
Laktoza monohidrat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Ne mešajte z nobenim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 5 let.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

Rok uporabnosti po razredčenju ali rekonstituciji v skladu z navodili: 24 ur.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebuje 150 g ali 1,5 kg praška za uporabo v pitni vodi s pokrovčkom iz polietilena nizke gostote (LDPE).

Velikosti pakiranja:

Plastenka s 150 g

Plastenka z 1,5 kg.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Pogoji za dostavo: veterinarsko zdravilo, za katerega velja veterinarski recept.

Uporabe pogoji: Uprava pod nadzorom ali neposredno odgovornost veterinarja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

Plastenka s 150 g ali 1,5 kg

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Lincocin 400 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje

2. NAVEDBA UČINKOVINE

1 g praška za dajanje v vodo za pitje vsebuje:

Učinkovina:

linkomicin v obliki linkomicinijevega klorida 400,0 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za dajanje v vodo za pitje

4. VELIKOST PAKIRANJA

150 g
1,5 kg

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči in brojlerji

6. INDIKACIJA(E)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:

Prašiči: meso in organi: 1 dan.

Brojlerji : meso in organi: 5 dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}:

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

Rok uporabnosti po razredčenju ali rekonstituciji v skladu z navodili: 24 ur.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odpadne snovi odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM "

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Lincocin 400 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij:

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Lincocin 400 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje

3. NAVEDBA UČINKOVINE IN DRUGIH SESTAVIN

1 g praška vsebuje:

linkomicin (v obliki linkomicinijevega klorida) 400 mg

Belo do umazano bel prašek.

4. INDIKACIJE

Prašiči:

Zdravljenje in metafilaksa enzooske pneumonije, ki jo povzroča *Mycoplasma Hyopneumoniae*. Pred uporabo zdravila, mora biti bolezen potrjena.

Brojlerji:

Zdravilo je namenjeno zdravljenju in preprečevanju nekrotičnega enteritisa pri brojlerjih, ki jih povzroča *Clostridium perfringens*.

Pred uporabo zdravila, mora biti bolezen potrjena.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino, na dodatek ali na katero koli pomožno snov. Zdravila ne dajemo in ne dovolimo dostopa do pitne vode, ki vsebuje linkomicin kuncem, hrčkom, morskim prašičkom, činčilam, konjem ali prežvekovalcem, saj to lahko vodi v resnejše gastrointestinalne motnje.

Ne uporabite v primeru rezistence na linkozamide.

Ne uporabite v primeru jetrne disfunkcije.

6. NEŽELENI UČINKI

Pri prašičih se pri prevelikih odmerkih linkomicina lahko pojavi driska/mehko blato in/ali blag perianalni edem, 2 dni po začetku dajanja zdravila. Med zdravljenjem so posamezne živali lahko nemirne, slabo jejo, nekatere dobijo rahlo pordelo kožo. Znaki spontano izginejo po 5 do 8 dneh brez

zdravljenja in ne da bi živalim prenehali dajati linkomicin. Alergične/preobčutljivostne reakcije so redke.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči in brojlerji.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo dajajte raztopljeno v vodi za pitje.

Navodila za odmerjanje in priporočeni odmerki:

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba telesno težo določiti čim bolj natančno, da se izognemo nezadostnemu odmerjanju.

Vnos medicirane vode je odvisen od fiziološkega in kliničnega stanja živali. Da bi dobili pravi odmerek, je treba ustrezno prilagoditi koncentracijo linkomicina.

Vnos vode je treba pogosto spremljati.

Medicirana voda mora biti edini vir pitne vode za živali za celotno trajanje zdravljenja.

Po končanem zdravljenju je treba vodovodni sistem ustrezno očistiti, da se prepreči vnos subterapevtskih količin zdravilne učinkovine.

Odmerjanje:

Prašiči:

Enzootska pneumonija: odmerek 10 mg linkomicina na 1 kg telesne mase (kar ustreza 25 mg zdravila na 1 kg telesne mase) dajajte 21 zaporednih dni v vodi za pitje.

Brojlerji

Nekrotični enteritis: dnevni odmerek je 5 mg na kg telesne mase (kar ustreza 12,5 mg zdravila na 1 kg telesne mase). Zdravljenje ali kontrola nekrotičnega enteritisa pri piščancih traja 7 dni zapored.

Koncentracija, ki jo je treba uporabiti, je odvisna od dejanske telesne mase in porabe vode živali in se lahko izračuna v skladu z naslednjo formulo:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)}}{\text{Povprečni dnevni vnos vode (l/žival)}} \times \frac{\text{Povprečna telesna masa (v kg) zdravljenih živali}}{1} = \frac{\text{mg zdravila na liter pitne vode}}$$

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Priporoča se uporaba primerne kalibrirane opreme za tehtanje, če se uporabljajo delne količine. Dnevno količino dodamo v pitno vodo tako, da bo vso zdravilo porabljeno v 24 urah. Vsak dan pripravite svežo raztopino. Noben drug vir pitne vode ne sme biti na voljo.

10. KARENCA

Prašiči:

Meso in organi : 1 dan.

Brojlerji:

Meso in organi : 5 dni.

Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

Rok uporabnosti po razredčenju ali rekonstituciji v skladu z navodili: 24 ur.

12. POSEBNA OPOZORILA

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Resnost bolezni lahko vpliva na vnos pitne vode. V primeru nezadostnega vnosa vode je treba prašiče zdraviti parenteralno.

Občutljivost *Mycoplasma hyopneumoniae* na protimikrobno učinkovino je težko preskušati *in vitro* zaradi tehničnih omejitev. Poleg tega so klinične mejne vrednosti pomanjkljive za obe bakteriji: *M. hyopneumoniae* in *C. perfringens*. Kjer je to mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalni (regionalni, na nivoju kmetije) epidemiološki situaciji, glede na odgovor na občutljivost ciljnih bakterij (pri enzootski pneumoniji in nekrotičnem enteristisu) na linkomicin.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila mora prednostno temeljiti na identifikaciji ciljnega patogena in občutljivostnih testih bakterij, izoliranih iz živali. Glejte tudi poglavje: Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Pri uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne protimikrobne smernice.

Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki odstopa od navodil, navedenih v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC), lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih na linkomicin, in lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z drugimi linkozamidi, makrolidi in streptogramin B zaradi možnosti navzkrižne odpornosti.

Večkratni ali dolgotrajnejši uporabi se je treba izogniti z izboljšanjem upravljanja kmetij in higienskih dobrih praks.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

To zdravilo vsebuje linkomicin in laktozo monohidrat, ki lahko pri ljudeh povzročata alergične reakcije.

Ljudje, pri katerih je znana preobčutljivost na linkomicin ali ostale linkozamide ali na laktozo monohidrat, se morajo izogibati stiku s tem zdravilom.

Treba je paziti, da se ne dviguje in vdihava prahu.

Izogibajte se stiku s kožo in očmi.

Osebna zaščitna oprema mora vsebovati odobrene protiprašne maske (bodisi respirator za enkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN149 ali respirator za enkratno uporabo, ki je skladen z evropskim standardom EN140 s filtrom EN143), rokavice in zaščitna očala med rokovanjem in mešanjem zdravila. Če se po izpostavitvi pojavijo dihalni simptomi, poiščite zdravniško pomoč in to opozorilo pokažite zdravniku.

V primeru nenamernega kontakta s kožo, očmi ali sluznicami, temeljito sperite prizadeto območje z veliko vode. Če se po izpostavitvi pojavijo simptomi, kot so kožni izpuščaj ali vztrajno draženje oči, nemudoma poiščite zdravniško pomoč in zdravniku pokažite navodilo za uporabo ali etiketo.

Takoj po uporabi si umijte roke in izpostavljeno kožo z milom in vodo.

Med ravnanjem z zdravilom ne jejte, ne pijte ali kadite.

Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah niso bili dokazani teratogeni učinki, čeprav so poročali o fetotoksičnosti. Varnost zdravila v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti ni bila ugotovljena.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med linkomicinom in makrolidi kot je eritromicin ali drugimi baktericidnimi antibiotiki lahko pride do antagonizma, zato hkratna uporaba ni priporočena zaradi kompetitivne vezave na 50S ribosomalno podenoto bakterijske celice.

Biološka razpoložljivost linkomicina se lahko zmanjša v prisotnosti želodčne kisline ali aktivnega oglja, pektina ali kaolina.

Linkomicin lahko potencira nevromuskularne učinke anestetikov in mišičnih relaksansov.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Večji odmerki od 10 mg linkomicina/kg telesne mase lahko povzročijo drisko in mehko blato pri prašičih.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja, prenehajte z zdravljenjem in ponovno začnite s priporočenim odmerkom.

Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatsko.

Glavne inkompatibilnosti

Ne mešajte z nobenim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

15. DRUGE INFORMACIJE

Farmakodinamične lastnosti

Linkomicin je antibiotik iz skupine linkozamidov in je proizvod bakterije *Streptomyces lincolensis*, ki inhibira sintezo beljakovin. Linkomicin se veže na podenoto bakterijskega ribosoma 50 S, ki je blizu centra za prenos peptidov, in moti proces elongacije peptidne verige, tako da povzroči prezgodnjo disociacijo peptidil-tRNA iz ribosomov.

Lincomycin deluje proti nekaterim gram- pozitivnim bakterijam (*Clostridium perfringens*) in mikoplazmam (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Medtem ko se linkozamidi na splošno štejejo za bakteriostatične, je aktivnost odvisna od občutljivosti organizma in koncentracije antibiotika. Linkomicin lahko deluje baktericidno ali bakteriostatično.

Odpornost na linkomicin pogosto povzročajo prenosljivi plazmidi (geni), ki kodirajo metilaze, ki spreminjajo mesto vezave ribosomov in pogosto vodijo do navzkrižne odpornosti proti drugim protimikrobnim zdravilom iz skupin makrolidov, linkozamidov in streptograminov. Vendar je najpogostnejši mehanizem v mikoplazmah sprememba mesta vezave z mutacijskimi dogodki (kromosomska odpornost). Opisana je bila tudi odpornost na linkomicin s posredovanjem iztočne črpalke ali z inaktiviranjem encimov. Pogosta je popolna navzkrižna odpornost med linkomicinom in klindamicinom.

Farmakokinetični podatki

Linkomicin se po peroralnem dajanju pri prašičih hitro resorbira.

Enkratna peroralna administracija linkomicinijevega klorida pri odmerkih približno 22, 55 in 100 mg / kg telesne mase pri prašičih omogoča vsebnost serumskega odmerka linkomicina, ugotovljeno 24 do 36 ur po dajanju. Največjo vsebnost v serumu doseže v 4 urah. Podobne rezultate so opazili po enkratnih peroralnih odmerkih 4,4 in 11,0 mg / kg telesne mase pri prašičih. Vrednosti so bile zaznane za 12 do 16 ur, največje koncentracije pa so se pojavile pri 4 urah. Za ugotavljanje biološke razpoložljivosti je bil prašičem dovolj en sam peroralni odmerek 10 mg / kg telesne mase. Ugotovljeno je bilo, da peroralna absorpcija linkomicina znaša 53% +/- 19%.

Ponavljajoče se odmerjanje prašičem, z dnevnimi peroralnimi odmerki 22 mg linkomicina / kg telesne mase za 3 dni ni nakazovalo kopičenja lincomicina pri tej živalski vrsti, pri čemer se po 24 urah po dajanju ne zaznavajo serumske vrednosti antibiotika.

Pri prehajanju preko črevesne pregrade se linkomicin široko porazdeli v vsa tkiva, zlasti pljuča in sklepne votline; Volumen porazdelitve je približno 1 L. Razpolovni čas izločanja linkomicina je večji od 3 ur. Približno 50% linkomicina se presnavlja v jetrih. Linkomicin gre skozi enterohepatično cirkulacijo. Linkomicin se izloči nespremenjeno ali v obliki različnih metabolitov v žolču in urinu. V črevesju opazimo visoke koncentracije aktivne oblike.

Piščancem so dajali linkomicinijev klorid v pitni vodi na ravni približno 34 mg / 1L (5,1-6,6 mg / kg telesne mase) sedem dni. Presnovki so predstavljali več kot 75% vseh ostankov v jetrih. Ne-metaboliziran linkomicin se je zmanjšal pri nekoliko večji razpolovni dobi ($t_{1/2} = 5,8$ ure) kot skupni ostanek. Linkomicin in en neznan metabolit sta predstavljala > 50% mišičnega ostanka v ničelnih urah. Med zdravljenjem so izločki vsebovali večinoma ne-metaboliziran linkomicin (60-85%).

Pakiranje:

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebuje 150 g ali 1,5 kg praška za dajanje v vodo za pitje s pokrovčkom iz polietilena nizke gostote (LDPE).

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.