

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Lincoral-S, 222 mg/g + 444,7 mg/g
prašak za primjenu u vodi za piće
KLASA: UP/1-322-05/24-01/33
URBROJ: 525-09/584-24-3
IE/V/0668/001/DC

1/19

siječanj 2024.

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Lincoral-S, 222 mg/g + 444,7 mg/g, prašak za primjenu u vodi za piće (AT, BE, BG, CY, CZ, EL, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, PL, PT, RO, SI, SK)

Lincoral-S (DK, EE)

Lincoral, 222 mg/g + 444,7 mg/g, prašak za primjenu u vodi za piće (ES)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram sadrži:

Djelatne tvari:

Linkomicin	222 mg
(odgovara 251,7 mg linkomicinklorid hidrata)	
Spektinomicin	444,7 mg
(odgovara 672,4 mg spektinomicinsulfat tetrahidrata)	

Pomoćna tvar:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka

Laktoza hidrat

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Svinja i kokoš.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Svinje:

liječenje proliferativne enteropatije (ileitisa) svinja uzrokovane bakterijom *Lawsonia intracellularis* i povezane s drugim crijevnim patogenima (*Escherichia coli*) te njeno sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom stadu (metafilaksa).

Prije primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) bolest mora biti potvrđena u stadu.

Kokoši:

liječenje i metafilaksa kronične respiratorne bolesti (engl. *chronic respiratory disease*, CRD) uzrokovane s *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* i povezane s niskom razinom pomora.

Prije primjene VMP-a bolest mora biti potvrđena u jatu.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne primjenjivati u slučaju poremećaja funkcije jetre.

Kunućima, glodavcima (npr. činčilama, hrčcima, zamorčadi), konjima ili preživačima ne smije se dozvoliti pristup vodi ili hrani koja sadrži linkomicin. Unos kroz usta u navedenih vrsta može uzrokovati teške želučano-crijevne poremećaje.

Ne primjenjivati u nesilica.

3.4 Posebna upozorenja

Za značajan broj sojeva *E. coli* utvrđene su velike vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) kombinacije linkomicina i spektinomocina. Ti sojevi mogu biti klinički rezistentni, iako granična vrijednost za rezistentne sojeve nije određena.

Zbog tehničkih ograničenja teško je *in vitro* ispitati osjetljivost bakterije *L. intracellularis* te stoga podaci o mogućoj rezistenciji te vrste na linkomicin i spektinomocin nisu dostupni.

Utvrđena je križna rezistencija na linkomicin i druge antimikrobne tvari, uključujući makrolidne i druge linkozamidne antibiotike te streptogramin B. Odluku o primjeni ovog VMP-a treba pažljivo razmotriti u slučaju kada je ispitivanje osjetljivosti pokazalo rezistenciju na linkozamidne ili makrolidne antibiotike, ili streptogramin B, jer njegova djelotvornost može biti smanjena.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu VMP-a treba temeljiti na identifikaciji i rezultatima ispitivanja osjetljivosti ciljnog/ciljnih patogena. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili okolnog područja/regije. Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne propise o primjeni antimikrobnih tvari.

Ovu kombinaciju antibiotika treba primjenjivati samo u slučaju kada je dijagnostičko ispitivanje pokazalo da je potrebna istovremena primjena obje djelatne tvari.

Prvi izbor za liječenje bi trebao biti antibiotik za čiju primjenu postoji manji rizik da će dovesti do razvoja rezistencije, odnosno antibiotik niže kategorije prema AMEG (engl. *Antimicrobial advice ad hoc expert group* - EMA), u slučaju kada ispitivanje osjetljivosti ukazuje da bi navedeni antibiotik bio djelotvoran.

Ne primjenjivati za sprječavanje bolesti.

Ako primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava proizvoda može se povećati rizik od razvoja rezistentnih bakterija i smanjiti djelotvornost liječenja s makrolidnim antibioticima, zbog moguće pojave križne rezistencije.

VMP-i koji sadrže linkomicin smiju se primijeniti kroz usta samo u svinja i kokoši.

Životinjama drugih vrsta treba onemogućiti pristup ljekovitoj vodi. Linkomicin u drugih vrsta može uzrokovati teške želučano-crijevne poremećaje.

Ponavljaju ili dugotrajnu primjenu VMP-a treba izbjegavati tako da se poboljšaju uvjeti držanja i dezinfekcija.

Bolesne životinje imaju smanjeni apetit i promijenjenu potrebu za unosom vode te stoga teško bolesne životinje treba liječiti parenteralno.

Ovaj prašak je samo za primjenu u vodi za piće i treba ga otopiti prije primjene.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj VMP sadrži linkomicin koji može biti štetan za plod. Trudnice trebaju oprezno primjenjivati ovaj VMP.

Ovaj VMP sadrži linkomicin, spektinomocin i laktozu hidrat, i svaka od navedenih tvari u pojedinim osoba može uzrokovati alergijske reakcije. Osobe preosjetljive na linkomicin, spektinomocin ili laktozu hidrat trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om.

VMP može biti štetan ako se njegove čestice udahnu prije otapanja u vodi za piće. Treba paziti da se izbjegne podizanje čestica praška u zrak i njihovo udisanje.

Ovaj VMP može izazvati nadražaj kože i oči. Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima. S ovim VMP-om treba rukovati vrlo oprezno kako bi se izbjeglo izlaganje kože i oči.

Prilikom pripreme ljekovite vode treba nositi rukavice, zaštitne naočale i zaštitnu polumasku protiv prašine za jednokratnu primjenu u skladu s europskim standardom EN149 (FFP2 općenito i FFP3 za trudnice) ili zaštitnu masku protiv prašine za višekratnu primjenu u skladu s europskim standardom EN140, s filterom u skladu s EN143.

Ruke i sve izložene dijelove kože operite vodom i sapunom odmah nakon primjene VMP-a. U slučaju kontakta VMP-a s očima, izloženo područje operite obilnom količinom čiste vode.

Ako se nakon izlaganja VMP-u pojave simptomi, kao što je osip ili dugotrajni nadražaj oči, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Primjena VMP-a predstavlja rizik za vodene i kopnene organizme, ekosustave podzemnih voda i za zdravlje ljudi konzumacijom podzemnih voda. VMP ne smije doći u kontakt s vodnim površinama.

3.6 Štetni događaji

Svinja:

Rijetko (1 do 10 životinja / 10 000 tretiranih životinja)	Alergijske reakcije ¹ , reakcije preosjetljivosti ¹ Razdražljivost, uzbuđenost Osip, svrbež kože
Učestalost nije određena (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Proljev ² , mekani feces ² , perianalna upala ²

¹ primjenu VMP-a treba prekinuti i započeti simptomatsko liječenje.

² u zdravih svinja na početku primjene VMP-a. Simptomi nestanu unutar 5 do 8 dana bez prekida primjene VMP-a.

Kokoš:

Rijetko (1 do 10 životinja / 10 000 tretiranih životinja)	Alergijske reakcije ¹ , reakcije preosjetljivosti ¹
--	---

¹ primjenu VMP-a treba prekinuti i započeti simptomatsko liječenje.

Važno je prijaviti štetne događaje Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinar, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost VMP-a za vrijeme graviditeta, laktacije i nesenja.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijskim pokusima na psima i štakorima nije dokazan fetotoksični niti teratogeni učinak linkomicina ili spektinomocina, kao ni učinak na reprodukciju.

Linkomicin se izlučuje mlijekom.

Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika.

Nesilice:

Ne primjenjivati u nesilica ili pilenki koje su namijenjene za nesenje jaja za ljudsku prehranu.

3.8 Interakcija s drugim medicinsko-veterinarskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Llinkozamidni antibiotici djeluju antagonistički na makrolidne antibiotike i obratno, zbog natjecanja prilikom vezanja na ciljna mjesta. Kombinacija s anestetima može dovesti do neuromuskularne blokade.

Ne primjenjivati s kaolinom ili pektinom jer mogu nepovoljno utjecati na apsorpciju linkomicina. Ako je istovremena primjena navedene kombinacije neophodna, razmak između primjena VMP-a i kaolina ili pektina mora biti dva sata.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Primjena u vodi za piće.

Preporučene doze su:

Svinje: 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine na dan, tijekom 7 dana.

To odgovara 15 mg VMP-a/kg tjelesne težine na dan, tijekom 7 dana.

Kokoši: 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine na dan, tijekom 7 dana.

To odgovara 75 mg VMP-a/kg tjelesne težine na dan, tijekom 7 dana.

Liječenje treba započeti odmah nakon pojave prvih kliničkih znakova.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Unos lijekovite vode ovisi o kliničkom stanju životinja. Stoga je moguće da će trebati odgovarajuće prilagoditi koncentraciju linkomicina i spektinomicina, kako bi se osiguralo ispravno doziranje.

Preporučuje se upotreba ispravno kalibrirane opreme za mjerenje.

Na temelju preporučene doze te broja i težine životinja koje treba liječiti, točnu dnevnu koncentraciju VMP-a treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{mg VMP-a/ kg tjelesne težine na dan} \times \text{prosječna tjelesna težina (kg) životinja koje treba liječiti}}{\text{prosječni dnevni unos vode (L/životinji)}} = \text{mg VMP-a na litru vode za piće}$$

Ljekovita voda treba biti jedini izvor vode za piće tijekom razdoblja liječenja. Količina pripremljene lijekovite vode treba odgovarati dnevnim potrebama. Svaka 24 sata treba ponuditi svježu lijekovitu vodu ili nepopijenu lijekovitu vodu zamijeniti svježom. Najveća topljivost VMP-a u mekoj i tvrdoj vodi je 90 g/L pri 20 °C i 70 g/L pri 5 °C.

Kada se za primjenu koristi spremnik za napajanje preporučuje se prvo pripremiti koncentriranu otopinu te ju zatim razrijediti do konačne, terapijske koncentracije. Dotok vode u spremnik za napajanje treba zatvoriti dok se ne popije sva lijekovita voda.

Kad se za primjenu koristi dozator, protok pumpe za doziranje treba prilagoditi koncentraciji koncentrirane otopine i unosu vode u životinja koje treba liječiti.

Treba pripaziti da se potrebna doza potpuno popije.

Nakon završetka razdoblja liječenja sustav za napajanje treba odgovarajuće očistiti, kako bi se izbjegao unos subterapijskih količina djelatnih tvari.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

U slučaju predoziranja u svinja moguća je promjena konzistencije fecesa (mekani feces i/ili proljev).

U kokoši kojima je primijenjena nekoliko puta veća doza od preporučene, primijećeno je povećanje slijepog crijeva i abnormalni sadržaj u slijepom crijevu.

U slučaju nehotičnog predoziranja, primjenu prekomjerne doze treba prekinuti i ponovno započeti primjenu preporučene doze.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Svinje:

Meso i iznutrice: nula dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 5 dana.

Nije za primjenu u nesilica ili ptica koje su namijenjene za nesenje jaja za ljudsku prehranu.

Tijekom razdoblja liječenja životinje se ne smiju klati za ljudsku prehranu.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01FF52

4.2 Farmakodinamika

Ovaj VMP je kombinacija dva antibiotika, linkomicina i spektinomicina, koji si nadopunjuju spektar djelovanja.

Linkomicin

Linkomicin je linkozamidni antibiotik koji primarno djeluje bakteriostatski, ali u velikim koncentracijama može imati i baktericidni učinak. Njegov mehanizam djelovanja i antibakterijski spektar slični su makrolidnim antibioticima. Linkomicin djeluje vezanjem na podjedinicu 50S ribosoma i sprječava sintezu bakterijskih proteina.

Linkomicin je učinkovit protiv gram-pozitivnih bakterija, nekih anaerobnih gram-negativnih bakterija i mikoplazmi. Slabo djeluje ili ne djeluje protiv gram-negativnih bakterija, kao što je *Escherichia coli*. Rezistencija na linkomicin često se javlja zbog metilacije specifičnih nukleotida u komponenti 23S rRNK podjedinice 50S ribosoma, što sprječava vezanje antibiotika na ciljno mjesto. Metilaze rRNK kodiraju različiti geni za metilaze rezistentne na eritromicin (*erm*), koji se mogu prenositi horizontalno.

Ovaj mehanizam promjene ciljnog mjesta može rezultirati križnom rezistencijom na makrolidne antibiotike, druge linkozamidne antibiotike i streptogramine B (tj. rezistencijom na MLSB).

Spektinomicin

Spektinomicin je aminociklitolni antibiotik dobiven od bakterije *Streptomyces spectabilis*, koji ima bakteriostatsko djelovanje i učinkovit je protiv *Mycoplasma* spp. i nekih gram-negativnih bakterija, kao što je *E. coli*.

Spektinomicin djeluje vezanjem na podjedinicu 30S ribosoma bakterija i sprječava sintezu proteina.

Mehanizam sustavnog djelovanja spektinomycin protiv patogena nakon primjene kroz usta, unatoč slaboj apsorpciji, nije potpuno razjašnjen. Moguće je da je djelovanje spektinomycin u tom slučaju djelomično neizravno, odnosno da ovisi u učincima na crijevnu mikrofloru.

Čini se da je raspodjela MIK za *E. coli* bimodalna, pri čemu su vrijednosti MIK za značajan broj sojeva velike, što djelomično može biti povezano s prirodnom (intrinzičnom) rezistencijom.

In vitro ispitivanja i podaci o kliničkoj učinkovitosti pokazuju da je kombinacija linkomicina i spektinomycin učinkovita protiv bakterije *Lawsonia intracellularis*.

Rezistencija na spektinomicin obično se javlja zbog enzimske inaktivacije antibiotika adenililacijom. Enzimi koji mogu adenililirati spektinomicin i streptomycin mogu biti odgovorni i za istovremenu rezistenciju na oba antimikrobika.

4.3 Farmakokinetika

Linkomicin

U svinja se linkomicin brzo apsorbira nakon primjene kroz usta. Nakon jednokratne primjene doza približno 22, 55 i 100 mg linkomicinklorida/kg tjelesne težine svinjama kroz usta utvrđene su koncentracije linkomicina u serumu ovisne o dozama tijekom 24 do 36 sati. Najveće koncentracije u serumu utvrđene su 4 sata nakon primjene. Slični rezultati su bili i nakon jednokratne primjene doza 4,4 i 110 mg/kg tjelesne težine svinjama kroz usta. Koncentracije u serumu mogle su se detektirati tijekom 12 do 16 sati, a najveće koncentracije postignute su nakon 4 sata. U svrhu određivanja biorapoloživosti linkomicina u svinja primijenjena je jednokratna doza 10 mg/kg tjelesne težine kroz usta, a apsorpcija je bila $53 \pm 19 \%$.

Ponovljena primjena dnevne doze 22 mg linkomicina/kg tjelesne težine svinjama kroz usta tijekom 3 dana nije pokazala nakupljanje linkomicina u organizmu, a 24 sata nakon primjene koncentracije linkomicina u serumu nisu se više mogle detektirati.

Farmakokinetička ispitivanja na svinjama pokazala su da je linkomicin biorapoloživ nakon primjene u venu, u mišić ili kroz usta. Prosječno poluvrijeme eliminacije u svinja za sve putove primjene je 2,82 sata.

U kokoši kojima je VMP primijenjen u vodi za piće u ciljnoj dozi 50 mg oba antibiotika (uz omjer linkomicina i spektinomicina 1:2) na kg tjelesne težine tijekom 7 uzastopnih dana, najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon prve primjene ljekovite vode bila je 0,0631 $\mu\text{g/mL}$. C_{max} je utvrđena 4 sata nakon početka primjene ljekovite vode.

Spektinomicin

Ispitivanja provedena na različitim vrstama životinja pokazala su da je nakon primjene spektinomicina kroz usta, njegova apsorpcija iz crijeva ograničena (manje od 4-7 %). Spektinomicin pokazuje slabi afinitet vezanja na proteine i slabo je topljiv u mastima.

Svojstva koja se odnose na zaštitu okoliša

Spektinomicin je vrlo postojan u okolišu.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj VMP ne smije se miješati s drugim VMP-ima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 6 mjeseci.

Rok valjanosti nakon otapanja prema uputama: 24 sata.

Svaka 24 sata treba ponuditi svježe pripremljenu ljekovitu vodu ili nepopijenu ljekovitu vodu zamijeniti svježom.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Držati vrećicu čvrsto zatvorenu.

Ovaj VMP nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Vrećica izrađena od polietilena/aluminija/polietilena/papira koja sadržava 150 g i zatvorena je taljenjem.

Vrećica izrađena od polietilena/aluminija/poliestera koja sadržava 1,5 kg i zatvorena je taljenjem. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

VMP ne smije dospjeti u vodene tokove jer linkomicin i spektinomycin mogu biti opasni za ribe i druge vodene organizme.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

HUVEPHARMA NV

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/24-01/33

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. siječnja 2024. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).