

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

LINEOMAM LC
intramamarna otopina
KLASA: UP/I-322-05/23-01/281
URBROJ: 525-09/584-23-3
CZ/V/0138/001/A/001

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2023.
ODOBRENO

I/16

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

LINEOMAM LC, 330 mg/10 mL + 100000 i.j./10 mL, intramamarna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna intramamarna štrcaljka (10 mL) sadržava:

Djelatne tvari:

Linkomicin	330 mg (što odgovara 359,6 mg linkomicinklorida)
Neomicinsulfat	100000 i.j.

Pomoćne tvari:

Dinatrijev edetat	4,98 mg
-------------------	---------

Potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intramamarna otopina.

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Govedo (krave u laktaciji).

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se primjenjuje mlječnim kravama u laktaciji za liječenje mastitisa uzrokovanih sljedećim bakterijama osjetljivim na kombinaciju linkomicina i neomicina: *Staphylococcus* spp., uključujući vrstu *S. aureus*, *Streptococcus* spp., uključujući vrste *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i *S. uberis*, koliformne bakterije, uključujući, *E. coli*.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir službene i lokalne smjernice o primjeni antimikrobnih lijekova. U pojedinim zemljama članicama EU utvrđen je porast prevalencije rezistencije bakterija *Streptococcus uberis* i *Staphylococcus aureus* izoliranih iz krava oboljelih od mastitisa na linkomicin. VMP treba primjenjivati na temelju testiranja osjetljivosti bakterija izoliranih iz oboljelih životinja na farmi. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Primjena VMP-a koja nije u skladu s onom opisanom u sažetku opisa svojstava može dovesti do povećane pojave bakterija rezistentnih na linkomicin ili neomicin te smanjiti učinkovitost liječenja drugim makrolidima, linkozamidima ili aminoglikozidima zbog moguće križne rezistencije. Maramice za dezinfekciju ne smiju se koristiti za čišćenje sisa s lezijama.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe preosjetljive na djelatne ili pomoćne tvari i osobe kojima je savjetovano da izbjegavaju kontakt s navedenim tvarima ne smiju rukovati ovim VMP-om.

Kako bi se izbjeglo izlaganje, VMP-om treba rukovati iznimno pažljivo te poduzeti sve preporučene mjere opreza.

Tijekom rukovanja VMP-om treba koristiti pribor za osobnu zaštitu koji se sastoji od gumenih rukavica.

U slučaju da VMP dođe u kontakt s kožom, izloženo područje treba odmah oprati s vodom i sapunom. U slučaju da VMP dođe u kontakt s očima, odmah ih treba ispirati s mnogo vode.

Nakon primjene treba oprati ruke. Nakon korištenja maramica za dezinfekciju treba oprati ruke, a osobe za koje je poznato ili se sumnja da u njih izopropilni alkohol uzrokuje nadražaj kože, tijekom rukovanja maramicama za dezinfekciju trebaju nositi zaštitne rukavice.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Nisu poznate.

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

VMP se može primijeniti tijekom graviditeta.

VMP je namijenjen za primjenu tijekom laktacije.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s makrolidnim antibioticima. Linkomicin i makrolidi se vežu za iste receptore na 50S podjedinici bakterijskih ribosoma te stoga zbog međusobne kompeticije umanjuju učinak jedan drugoga kada se primjenjuju istovremeno.

Aminoglikozidi i pojedini beta-laktamski antibiotici djeluju sinergijski. Do sinergijskog učinka, između ostalog, dolazi jer beta-laktamski antibiotici oštećujući staničnu stijenku bakterije olakšavaju aminoglikozidima prodor prema ciljnim mjestima na ribosomima. Ovakav mehanizam djelovanja opisan je protiv streptokoka i gram-negativnih bakterija.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Za intramamarnu primjenu.

Za primjenu jedne doze u svaku bolesnu četvrt vimena treba istisnuti sadržaj jedne štrcaljke, što odgovara 100000 i.j. neomicinsulfata i 330 mg linkomicina. Primjenu treba ponavljati svakih 12 sati dok se u svaku bolesnu četvrt ne primjene ukupno 3 doze VMP-a.

VMP se smije primjenjivati samo intramamarno, a pritom treba poštivati pravila aseptičnog postupka. VMP treba primijeniti u čisto, oprano i dobro osušeno vime što prije nakon što se bolesne četvrti vimena u potpunosti izmuzu. Prije primjene VMP-a pomoću priložene maramice za dezinfekciju treba dezinficirati vrh sise (za svaku sisu treba upotrijebiti novu maramicu).

Štrcaljku prije primjene treba držati s kanilom usmjerenom prema gore te u takvom položaju skinuti zaštitnu kapicu s kanile. Odmah nakon otvaranja kanilu štrcaljke treba uvesti u sisni kanal te pritiskanjem klipa istisnuti cijeli sadržaj štrcaljke u bolesnu četvrt vimena. Preporučuje se nakon primjene lagano masirati vime od vrha sise prema mliječnoj cisterni.

Svaka štrcaljka je namijenjena samo za jednu primjenu.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Životinje dobro podnose VMP. Ukoliko dođe do slučajnog predoziranja ne očekuje se pojava lokalnih ili sustavnih štetnih učinaka.

4.11 Karencija(e)

Meso i jestive iznutrice: 3 dana.

Mlijeko: 84 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijske tvari za intramamarnu primjenu, linkomicin, kombinacija s drugim antibakterijskim tvarima.

ATCvet kod: QJ51RF03

5.1 Farmakodinamička svojstva

Neomicin je trokomponentni antibiotik iz skupine aminoglikozida, s većinskim udjelom neomicina B, a proizvodi ga vrsta *Streptomyces fradiae*. Neomicin ima širok spektar djelovanja, od gram-negativnih bakterija djeluje i na enterobakterije, uključujući *E. coli*. Od gram-pozitivnih bakterija na neomicin su osjetljivi sojevi bakterije *Staphylococcus aureus* koji ne proizvode penicilinazu, koagulaza-negativni sojevi *Staphylococcus* spp. te *Mycobacterium* spp. Anaerobne bakterije su prirodno rezistentne na neomicin.

Neomicin se veže na 30S podjedinicu bakterijskih ribosoma te mijenjanjem konfiguracije ribosoma ometa očitavanje koda glasničke RNK te posljedično sintezu proteina bakterije. Velike koncentracije neomicina uzrokuju oštećenje stanične membrane bakterija. Neomicin može djelovati baktericidno. Aminoglikozidi imaju znatan post-antibiotski učinak koji se očituje kada koncentracija antibiotika padne ispod razine minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za određenog uzročnika, ali se učinak liječenja još uvijek zapaža jer su antibiotikom oštećene bakterije osjetljivije na imunološke obrambene mehanizme domaćina te na taj način mogu biti ubijene.

Linkomicin je linkozamidni antibiotik, fermentacijski proizvod vrste *Streptomyces lincolnensis*. Djeluje protiv gram-pozitivnih bakterija, posebice protiv *Staphylococcus* spp. i *Streptococcus* spp., i protiv mikoplazmi. Linkomicin na gram-negativne bakterije, osim na one anaerobne, ne djeluje ili djeluje vrlo slabo.

Linkomicin djeluje vežući se na 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma, točnije na podjedinicu 23S rRNK na lokaciji A2028, čime inhibira sintezu bakterijskih proteina, tj. produženje lanaca proteina. Učinak je bakteriostatski.

In vitro studije su pokazale da linkomicin i neomicin u kombinaciji djeluju baktericidno na *S. aureus*, a bakteriostatski na streptokoke. Sinergijski učinak dokazan je kada se primjenjuju u kombinaciji protiv *S. aureus*.

Linkomicin, neomicin i njihova kombinacija pokazali su se učinkovitima protiv stafilokoka, kako protiv onih sojeva koji proizvode penicilinazu, tako i protiv onih sojeva koji je ne proizvode.

Trenutno su poznata 4 osnovna mehanizma rezistencije na aminoglikozide, uključujući neomicin: tvorba inaktivacijskih enzima (kodirano genima *aph*, *aac*, *ant*), smanjenje apsorpcije antibiotika u bakterijsku stanicu, pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice i promjena ciljnog mjesta na ribosomu. Geni *aph*, *aac* i *ant* mogu se prenositi putem korosoma ili ekstrakromosomski putem mobilnih genetskih elemenata.

Trenutno su poznata 4 osnovna mehanizma rezistencije na linkozamide, uključujući linkomicin: promjena ciljnog mjesta na ribosomu (kodirano genima *erm*), pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice (kodirano genima *msr*, *vga* i *lsa*), tvorba inaktivacijskih enzima (kodirano genima *Inu*) i mutacija ciljnog mjesta na ribosomu. Poznata je križna rezistencija na makrolide, linkozamide i streptogramin B, koja se označava kao MLS_B rezistencija. MLS_B rezistentni sojevi javljaju se u 2 fenotipa: konstitutivni (cMLS_B) tip i inducibilni (iMLS_B) tip. Kako bi se dokazao iMLS_B fenotip preporučuje se napraviti tzv. D-test s klindamicinom, koji je također i supstrat za rutinsko testiranje osjetljivosti.

Geni *erm* se nalaze na mobilnim genetskim elementima (plazmidi, transpozoni) ili se šire vertikalno kao kromosomska mutacija. Geni koji kodiraju procese aktivnog efluksa u gram-negativnih bakterija se prenose kromosomima, a u gram-pozitivnih bakterija plazmidima. Geni *Inu* prenose se plazmidima.

5.2 Farmakokinetički podatci

Nakon primjene preporučene doze utvrđene su sljedeće srednje koncentracije linkomicina i neomicina u pojedinim liječenim četvrtima vimena.

	Vrijeme nakon prve primjene			
	12 sati*	24 sati**	36 sati	48 sati
Antibiotik	Koncentracija [$\mu\text{g/mL}$] u mlijeku			
Linkomicin	52,7	53,5	56,9	4,6
Neomicin	22,2	29,7	28,0	4,9

* neposredno prije druge primjene VMP-a

** neposredno prije treće (zadnje) primjene VMP-a

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dinatrijev edetat
Kloridna kiselina, koncentrirana (za prilagodbu pH)
Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

VMP treba čuvati od zamrzavanja.

VMP treba zaštititi od svjetla.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Štrcaljka koja sadržava 10 mL VMP-a, načinjena od polietilena male gustoće (LDPE), s LDPE klipom i LDPE kapičom. Kartonska kutija sadržava 24 aplikatora te 24 pojedinačno zapakirane maramice za dezinfekciju sisa koje su natopljene s 65 % V/V otopinom izopropilnog alkohola (2,4 mL/maramica).

Veličina pakovanja:
24 x 10 mL

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Bioveta, a.s.
Komenského 212/12
683 23 Ivanovice na Hané
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/21-01/130

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

08. ožujka 2021. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. travnja 2023. godine

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.