

Bilag I

Oversigt over navne, lægemiddelform, styrker af veterinærlægemidlet, dyrearter, indgivelsesvej, indehaver af markedsføringstilladelsen i medlemslandene

Medlemsland EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter,	Indgivelsesvej
Østrig	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Østrig	Linco-Spectin forte- lösliches Pulver für Tiere	Lincomycin (as lincomycin- hydrochlorid- monohydrat) and spectinomycin (as spectinomycin sulfate)	22.2 g lincomycin and 44.5 g spectinomycin per 100 g	Pulver til oral opløsning	Svin Kyllinger	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Kyllinger	Oral
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ - høner, kyllinger og kalkuner	Oral
Cypern	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grækenland	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Kyllinger	Oral
Tjekkiet	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tjekkiet	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ	Oral
Danmark	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finland	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin Kyllinger	Oral
Estland	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ (slagtekyllin ger)	Oral

Frankrig	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrig	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin	Oral
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Tyskland	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver	Svin Kyllinger (slagtekyllin ger, unghøner) Kalkuner	Oral
Grækenland	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grækenland	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Kyllinger (slagtekyllin ger)	Oral
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ungarn	Linco-Spectin 100 por felsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulphate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Kyllinger Kalkuner	Oral
Irland	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irland	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning. Lysegul til lysebrunt opløseligt pulver	Svin og fjerkræ (bortset fra læggehøns)	Svin: Linco- Spectin 100 Opløseligt pulver er en formulering til administration i drikkevand. Der skal tilberedes en frisk opløsning hver dag. Fjerkræ: Til dosering i drikkevand.

Italien	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italien	LINCOSPECTIN Polvere orale per uso in acqua da bere per polli da carne e suini	LINCOMYCIN (as Hydrochloride) SPECTINOMYCIN (as Sulfate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral anvendelse i drikkevand	Svin Kyllinger	Oral
Letland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Storbritannien	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Opløseligt pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ	Oral
Litauen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Opløseligt pulver	Svin Fjerkræ (bortset fra læggehøns)	Oral
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ	Oral
Holland	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Holland	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oralt pulver	Svin Fjerkræ, bortset fra æg, der er bestemt til menneskefø de	Oral
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polen	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzenia roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Pulver til oral opløsning	Svin Kyllinger Kalkuner Ænder Duer	Oral
Portugal	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oralt pulver	Svin Fjerkræ (slagtekyllin ger, unghøner og kalkuner)	Oral

Rumænien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Storbritannien	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Opløseligt pulver	Svin Kyllinger Kalkuner	Oral
Slovakiet	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praž 5 150 00 Tjekkiet	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ	Oral
Slovenien	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ	Oral
Spanien	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oralt pulver	Svin Fjerkræ	Oral
Storbritannien	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Storbritannien	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver til oral opløsning	Svin Fjerkræ	Svin: til administration i drikkevand. Fjerkræ: til administration som eneste adgang til drikkevand, indtil det er konsumeret, om nødvendigt efterfulgt af ikke- medicineret vand resten af dagen

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Linco-Spectin 100 og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Linco-Spectin 100 er et pulver til oral opløsning, der indeholder 33,3 g lincomycin (som lincomycinhydrochlorid) og 66,7 g spectinomycin (som spectinomycinsulfat) i hver 150 g pakning. Lincomycin er et antibiotikum i lincosamidgruppen og er nært beslægtet med antibiotika af typen makrolider og streptogramin B. Det hæmmer proteinsyntesen ved at bindes til den bakterielle 50S ribosom-subunit. Det er hovedsagelig aktivt mod grampositive bakterier og obligate anaerobe samt mod mycoplasma. Lincomycin fordeles godt i vævene og vides at frembringe høje intracellulære koncentrationer. Spectinomycin er klassificeret som et aminocyclitol-antibiotikum nært beslægtet med aminoglykosider. Det hæmmer proteinsyntesen ved at bindes til 30S ribosom-subunit'en. Aktivitetsspektret af spectinomycin omfatter mycoplasma, aerobe gramnegative bakterier og grampositive kokker. Spectinomycin absorberes dårligt fra mave-tarmkanalen og passerer ikke let gennem membraner.

Den 28. september 2012 foretog Belgien i medfør af artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, en indbringelse for CVMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende Linco-Spectin 100 og relaterede navne. Belgien indbragte sagen, fordi der som følge af divergerende nationale afgørelser er uoverensstemmelse mellem produktinformationerne i de forskellige EU medlemsstater for Linco-Spectin 100 og relaterede navne.

De vigtigste uoverensstemmelser mellem de eksisterende produktinformationer vedrører:

- måldyrearter
- indikationer
- dosering
- tilbageholdelsestider.

2. Diskussion af de foreliggende data

Svin

Indikationen svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae* og tilknyttede patogener blev underbygget med en gennemgang af litteraturdata og ældre interne in vitro-følsomhedsdata, en nylig MIC-undersøgelse for *B. hyodysenteriae* samt ældre kliniske undersøgelser.

Litteraturdata og de ældre interne in vitro-følsomhedsdata viser, at den mindste hæmmende koncentration (MIC) af lincomycin for *B. hyodysenteriae* generelt varierer meget bredt, og at MIC₅₀-og MIC₉₀-værdierne i populationen er høje. I den nye MIC-undersøgelse af 25 isolater fra Belgien fandtes et MIC-område for lincomycin-spectinomycin på 32:64 µg/ml svarende til forholdet 1:2 med en MIC₅₀ på 16:32 og en MIC₉₀ på 32:64 µg/ml. Dette afspejler, at bakterien let erhverver resistensdeterminanter. Pringle *et al.* (2012)¹ har foreslået en epidemiologisk tærskelværdi på >1 µg/ml for lincomycin, hvorved 90-100 % af isolaterne klassificeres som "resistente in vitro". Skønt de foreliggende data ikke viser tendens til negativ udvikling, kan det af disse grunde ikke udelukkes, at resultaterne af de ældre kliniske undersøgelser fra produktets udvikling ikke afspejler den kliniske virkning under et nutidigt udbrud af svinedysenteri. Der er dog ikke fastsat et nøjagtigt klinisk

¹ Pringle, M. *et al* - Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta Vet Scand. 2012 Sep 21;54:54.

afskæringspunkt, og de forelagte data viser ikke, at in vitro-følsomheden er korreleret med den kliniske virkning. Der er ikke forelagt kliniske data til underbygning af denne indikation. Afvigelsen kan hænge sammen med, at forskellige enterobakterier kan bidrage til sygdommens patogenese, og at der kan tænkes at opnå virkning mod stammer med relativt høje MIC-værdier på grund af den høje antimikrobielle koncentration i tarmen. Spectinomycin har ingen nævneværdig klinisk virkning på *B. hyodysenteriae*. Indehaveren af markedsføringstilladelsen antager spekulativt, at spectinomycin kan tænkes at have effekt på tilknyttede patogener ved svinedysenteri, men en sådan virkning er ikke formelt påvist in vivo på specifikke patogener.

Der forelå ikke omfattende in vitro-følsomhedsdata for *Escherichia coli* *Salmonella*, men en nylig GLP-overensstemmende paneuropæisk MIC-undersøgelse af 100 isolater af *E. coli* og 100 isolater af *Salmonella* fra kliniske tilfælde. I denne undersøgelse var MIC-området fra 4:8 µg/ml op til ≥256:512 med høje MIC₉₀-værdier på >256 µg/ml for spectinomycin og en tilsyneladende bimodal fordeling, hvilket tyder på en betydelig andel med høj resistens, skønt der ikke er fastlagt en klinisk tærskelværdi. Dette kan delvis hænge sammen med naturlig resistens hos disse bakteriearter.

Den kliniske virkning ved det ansøgte dosisregime på 10 mg/kg kropsvægt i 7 dage ved svinedysenteri var underbygget af to ens laboratorieundersøgelser og to kliniske feltundersøgelser. Undersøgelserne var ikke overensstemmende med GLP eller god klinisk praksis (GCP), og den behandlede kliniske og bakteriologiske lidelse var ikke veldefineret i rapporterne over undersøgelserne. Desuden omhandlede den ene af feltundersøgelserne en blandet tarm- og luftvejsinfektion med *Salmonella* og *Mycoplasma*, hvilket kun har ringe relevans for den påberåbte indikation. Kombinationen lincomycin-spectinomycin blev desuden påvist at være overlegen i forhold til hvert af de aktive stoffer for sig. Da doserne i disse undersøgelser blev angivet som koncentration i drikkevandet, kunne de faktiske doser i mg/kg kropsvægt kun anslås, men de anslåede værdier blev fundet at ligge tilstrækkelig tæt på det anbefalede regime. Desuden er det harmoniserede dosisregime det, der anbefales i langt størstedelen af medlemsstaterne.

På baggrund af samtlige data fandt CVMP, at denne indikation kan opretholdes.

For indikationen proliferativ enteropati forårsaget af *Lawsonia intracellularis* blev der fremlagt en litteraturgennemgang af in vitro-følsomhedsdata samt to ældre undersøgelser af klinisk virkning.

MIC-dataene fra litteraturen, der kun vedrører få isolater, viser generelt høje MIC-værdier for både lincomycin og spectinomycin. Der er ikke fastlagt en klinisk tærskelværdi.

I en GLP-belastningsundersøgelse blev svin behandlet med den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt, men i 21 dage i stedet for 7 dage. Kombinationen viste gavnlige virkninger i form af reduktion af forandringer og zootekniske endepunkter, og bakterieudskillelsen ophørte fuldstændig. Kombinationen var overlegen i forhold til lincomycin alene. I en GCP-overensstemmende felt-multicenterundersøgelse blev svin behandlet som anbefalet, og medicinering med Linco-Spectin 100 i 7 og 14 dage var effektiv til behandling af ileitis hos svin, og der sås ingen fordele ved at behandle ileitis hos svin længere end 7 dage.

Skønt de sparsomme foreliggende data tyder på, at de aktive stoffers in vitro-aktivitet mod *L. intracellularis* er ringe, kan det hævdes, at den kliniske situation ikke hænger direkte sammen med produktets kliniske virkning, når det tages i betragtning, at produktet er almindelig anvendt i EU, og at der ikke er indberetninger om manglende virkning i lægemiddelovervågningen. Dette kan skyldes kombineret intra- og ekstracellulær virkning af henholdsvis lincomycin og spectinomycin. Desuden er *L. intracellularis* ligesom *Brachyspira* spp. og andre atypiske tarmorganismer antagelig afhængige af vilkår, der tilvejebringes af andre bakterier i tarmen.

I betragtning af samtlige data kunne CVMP godtage denne indikation.

CVMP kunne godtage den ansøgte tilbageholdelsestid på 0 dage, der var velunderbygget med en restkoncentrationsundersøgelse, hvor svin blev behandlet med det ansøgte harmoniserede dosisregime 10 mg/kg kropsvægt/dag i 7 dage.

Den ansøgte indikation til *L. intracellularis* hos svin kunne godtages i betragtning af området for denne artikel 34-indbringelsesprocedure. Vedrørende *B. hyodysenteriae* blev der fundet en række problemer, herunder de allerede nævnte:

- Blandt moderne forfattere synes der at være enighed om, at der er udbredt resistens af *B. hyodysenteriae* over for lincomycin, skønt der ikke findes nogen klinisk tærskelværdi, og det ikke vides, i hvilket omfang bakteriestammer med forhøjet MIC-værdi er klinisk resistente.
- Der er ingen nye kliniske undersøgelser, feltundersøgelser eller publikationer, der påviser effektiviteten af kombinationen lincomycin-spectinomycin ved moderne udbrud af svinedysenteri ved anvendelse af de aktuelt godkendte dosisregimer.

CVMP fandt imidlertid, at indikationen for *B. hyodysenteriae* burde opretholdes i betragtning af omfanget af denne artikel 34-indbringelse.

Alligevel bør der indsættes en klar advarsel om muligheden for behandlingssvigt på grund af klinisk resistente stammer af *B. hyodysenteriae* og tilknyttede Enterobacteriaceae (*E. coli*) i produktresuméets punkt 4.4 Særlige advarsler for hver måldyreart. Desuden bør der i punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber indsættes oplysninger om udbredt nedsat følsomhed af *B. hyodysenteriae* og om den bimodale fordeling hos *E. coli*. Ligeledes bør der indsættes oplysninger om de manglende data om resistensudvikling over for *L. intracellularis* i de ovennævnte punkter af produktresuméet.

Kyllinger

Indikationen kronisk luftvejssygdom i forbindelse med *Mycoplasma gallisepticum* og *E. coli* blev støttet af to nye MIC-undersøgelser og af ældre MIC-data fra litteraturen. Foruden de ældre eksperimentelle undersøgelser og kliniske feltundersøgelser af virkningen blev der forelagt en nylig intern belastningsundersøgelse, hvor produktets virkning ved kunstig infektion med *E. coli* og/eller *M. gallisepticum* blev testet på i alt 210 kyllinger.

I det ansøgte harmoniserede produktresumé blev al omtale af forebyggende behandling slettet, hvilket bekræftedes af CVMP.

For in vitro-følsomhedsdata for *M. gallisepticum* var der foretaget en ny MIC-undersøgelse med lincomycin-spectinomycin (i forholdet 1:2) for 60 isolater, som viste et MIC-område på [0,25:0,5; 8:16 µg/ml] og MIC₅₀/MIC₉₀-værdier på henholdsvis 0,5:1 og 2:4 µg/ml. De ældre litteraturdata sammen med de forholdsvis smalle MIC-områder og lave MIC₅₀- og MIC₉₀-værdier og den monomodale fordeling tyder samlet på et lavt resistensniveau, der ikke synes at ændre sig. Kombinationen kan tænkes at have synergistisk virkning på *Mycoplasma*, men den kliniske betydning heraf var ikke undersøgt.

For *E. coli* viste en nyudført paneuropæisk MIC-undersøgelse af 67 isolater fra kyllinger og 33 isolater fra kalkuner et bredt MIC-område (fra 2:4 til ≥256:512 µg/ml), en høj MIC₉₀ for spectinomycin (256 µg/ml) og bimodal fordeling. Samlet set og i betragtning af de ældre litteraturdata blev andelen af klinisk resistens anslået til mindst 10 %. Dette kan delvis skyldes naturlig resistens. Igen er der imidlertid ikke fastlagt en tærskelværdi. Der er ingen evidens for, at denne situation er ved at ændre sig.

De farmakokinetiske egenskaber af spectinomycin viser, at der kun optages ubetydelige mængder fra tarmen, og at blodkoncentrationen efter oral administration under alle omstændigheder ikke når op på MIC i kyllingernes luftveje. Desuden er spectinomycin polært og passerer ikke let gennem membraner

eller fordeles til det intracellulære rum. In vitro-test har givet anledning til en hypotese om, at der i tarmen dannes en metabolit eller et nedbrydningsprodukt af spectinomycin, som er i stand til at nå frem til infektionsfokus og interferere med vedhæftningen af *E. coli* til luftvejsslimhinden, men dette er ikke blevet valideret (Goren *et al.*, 1988)². Der er derfor uklarhed om værdien af et kombinationsprodukt sammenlignet med monoterapi (f.eks. lincomycin) til denne indikation.

Flere ældre laboratorieundersøgelser med belastning viste virkning af kombinationen mod eksperimentel inokulation med *Mycoplasma spp.* og/eller *E. coli* hos kyllinger. Virkningen syntes at være bedre end med lincomycin alene, og en smule bedre end med spectinomycin alene. De anvendte dosisregimer var imidlertid meget uklare og spænder antagelig fra den ansøgte dosis på 50 mg/kg kropsvægt/dag til den højeste godkendte dosis på 150 mg/kg kropsvægt. I en nyligt forelagt GCP-overensstemmende belastningsundersøgelse blev produktet anvendt i en dosering på 50 mg/kg/dag i 7 dage og var effektivt til at reducere kliniske tegn og forandringer ved eksperimentel infektion med *E. coli* og/eller *M. gallisepticum* hos kyllinger. Dog var andelen af bakteriel reisolation høj, og reduktionen var ikke statistisk signifikant for *E. coli*, og MIC-værdierne for de inficerende stammer var i den allerlaveste ende af det område, der fremgår af MIC-bestemmelserne. Denne undersøgelse var den eneste formelle påvisning af fordelene ved doseringen på 50 mg/kg kropsvægt, og den opnåede belastning var kun let til moderat uden observeret dødelighed.

I ældre feltundersøgelser anvendtes typisk et dosisregime på 150 mg/kg kropsvægt i første fase, efterfulgt af 50 mg/kg kropsvægt i anden fase. De fandtes at have ringe relevans, da de var rettet mod systematisk profylakse og zootekniske/økonomiske endepunkter. Den harmoniserede dosis på 50 mg/kg kropsvægt er generelt den laveste godkendte dosis i de nationale godkendelser og den oftest anbefalede dosis til behandling alene.

Da spectinomycin absorberes dårligt fra mave-tarmkanalen og ikke let passerer igennem membraner, kan dets virkning tænkes i det mindste delvis at hænge sammen med ikke-specifikke effekter på tarmfloraen eller effekterne af en metabolit.

Desuden bemærkes det, at produktet har været anvendt i lang tid, og at lægemiddelovervågningsdataene ikke indeholder indberetninger om manglende virkning.

Tilbageholdelsestiden bygger på en undersøgelse, hvor kyllinger blev behandlet med 500 mg/kg kropsvægt i den første leveuge og med 60 mg/kg i den tredje leveuge. Depletionen blev kun fulgt op efter den anden fase. CVMP finder den ansøgte tilbageholdelsestid på 5 dage tilstrækkelig, når kyllingerne er behandlet med det ansøgte harmoniserede dosisregime på 50 mg/kg kropsvægt/dag i 7 dage.

CVMP godtog 50 mg/kg kropsvægt i 7 dage som den harmoniserede dosis til kyllinger efter at have foretaget en samlet vurdering i forbindelse med harmonisering for et allerede godkendt produkt og af følgende grunde:

- En dosis på 50 mg/kg kropsvægt er den oftest anbefalede dosis til "behandling" i de berørte produktresuméer. I flere andre produktresuméer angives dosis som en koncentration i drikkevandet, der for en betydelig del af dyrene svarer til omkring 50 mg/kg kropsvægt.
- I den nyligt forelagte undersøgelse af klinisk virkning bevirkede produktet en klar bedring i de kliniske tegn på kronisk luftvejssygdom og mindskede omfanget af bakteriel invasion. Dette var den eneste foreliggende undersøgelse, hvor doseringen på 50 mg/kg kropsvægt med sikkerhed blev påvist at være gavnlig i behandlingssammenhæng, skønt belastningen var ret let (f.eks. uden registreret dødelighed).

² Goren E, de Jong WA, Doornenbal P. Therapeutic efficacy of medicating drinking water with spectinomycin and lincomycin-spectinomycin in experimental *Escherichia coli* infection in poultry. *Hun Vet Q.* 1988 Jul;10(3):191-7

- Der var ikke tendens til ugunstig resistensudvikling med tiden hos målbakterierne, og ingen større problemer end med andre stoffer med tilsvarende anvendelse.
- Hvis produktets anvendelse til kyllinger trækkes tilbage, kan dette tænkes at ville føre til en skadelig overgang til brug af andre molekyler (f.eks. fluorquinoloner), der tillægges større betydning for den offentlige sundhed.

CVMP fandt derfor, at indikationen til kyllinger bør opretholdes, men tilpasses på følgende måde: "Behandling og forebyggelse af kronisk luftvejssygdom, der er forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *E. coli* og er forbundet med lav dødelighed. Sygdommens tilstedeværelse i flokken skal være fastslået, før produktet anvendes."

3. Benefit/risk-vurdering

Indledning

Denne benefit/risk-vurdering finder sted i sammenhæng med artikel 34 i direktiv 2001/82/EF og har i denne procedure til formål at harmonisere godkendelsesbetingelserne i EU or Linco-Spectin 100 (og relaterede navne). Henvisningen fører til fuldstændig harmonisering af produktinformationen. Vurderingen fokuserer på de punkter vedrørende harmoniseringen, som kan ændre benefit/risk-forholdet.

Linco-Spectin 100 (og relaterede navne) er et pulver til opløsning i drikkevand og indeholder de aktive stoffer lincomycin (222 mg/g) og spectinomycin (444,7 mg/g). Det har været godkendt i 24 EU-medlemsstater. Den første markedsføringstilladelse blev udstedt i 1972.

Vurdering af fordele

Direkte fordele

Svin

Produktet har i flere tiår været anvendt i mange EU-medlemsstater til de ansøgte indikationer (svinedysenteri og proliferativ enteropati) på grundlag af de komplementære aktivitetsspektre af lincomycin og spectinomycin over for de primære patogener *B. hyodysenteriae* og *L. intracellularis* og de potentielle tilknyttede enteropatogener såsom *E. coli*.

Den kliniske virkning ved svinedysenteri ved et doseringsregime tæt på det anbefalede harmoniserede regime på 10 mg/kg kropsvægt i 7 dage underbygges af ældre laboratorieundersøgelser og kliniske feltundersøgelser. Disse er dog ikke GLP- eller GCP-overensstemmende, og de kliniske og bakteriologiske inklusionskriterier er ikke altid præcist defineret i rapporterne over undersøgelserne. Lincomycin og spectinomycin blev påvist at være mere effektive i kombination end som monoterapi.

Den kliniske virkning mod proliferativ enteropati underbygges af én GLP-laboratorieundersøgelse og én GCP-multicenterfeltundersøgelse, dog blev dyrene i laboratorieundersøgelsen behandlet i 21 dage. Kombinationen blev påvist at være overlegen i forhold til lincomycin alene. I belastningsundersøgelsen syntes den bakterielle infektion at blive udryddet.

Litteraturdata peger på, at nedsat følsomhed af *B. hyodysenteriae* i nogen grad kan tænkes at modsvares af de høje koncentrationer, der opnås lokalt. Trods den ringe in vitro-aktivitet af de aktive stoffer mod *L. intracellularis* kan kombinationen tænkes at være effektiv på grund af den kombinerede intra- og ekstracellulære virkning af henholdsvis lincomycin og spectinomycin. Desuden kan virkningen være påvirket af de betingelser, der tilvejebringes i tarmen af forskellige tilknyttede enterobakterier.

Ved lægemiddelovervågning har der ikke været indberetninger om manglende virkning af Linco-Spectin 100 til de anbefalede harmoniserede indikationer hos svin.

Kyllinger

Hos kyllinger er produktet i forvejen indiceret til behandling af kronisk luftvejssygdom forbundet med *Mycoplasma* og/eller *E. coli* i mange EU medlemsstater. Den hyppigste dosis anbefaling til behandling er 50 mg/kg kropsvægt/dag. I enkelte produktresuméer anbefales 150 mg/kg kropsvægt, og i visse andre angives kun en koncentration i vandet tilnærmelsesvis svarende til 50 mg/kg kropsvægt.

Skønt virkningsmekanismen af oralt spectinomycin på systemisk niveau ikke er klarlagt, synes dets kliniske fordel og fordelene ved kombinationen at være påvist i flere ældre belastningsundersøgelser i laboratoriet. Doseringsregimerne i disse undersøgelser kan dog kun anslås skønsmæssigt og spænder antagelig fra den harmoniserede dosis på 50 mg/kg kropsvægt/dag til mindst den højeste godkendte dosis på 150 mg/kg kropsvægt/dag. I de ældre feltundersøgelser, der blev udført i forbindelse med systemisk profylakse, anvendtes tofasede doseringsregimer. Betingelserne i disse undersøgelser underbygger ikke den ansøgte dosis på 50 mg/kg kropsvægt.

I en ny GCP-belastningsundersøgelse blev produktet anvendt i en dosering på 50 mg/kg/dag i 7 dage og var effektivt til at reducere kliniske tegn, forandringer og bakteriologisk reisolation ved eksperimentel infektion med *E. coli* og/eller *M. gallisepticum* hos kyllinger. Dog var andelen af bakteriel reisolation høj, reduktionen var ikke statistisk signifikant for *E. coli*, og MIC-værdierne af de inficerende stammer var lave i forhold til de fleste feltstammer. Denne undersøgelse er den eneste formelle påvisning af fordelene ved doseringen på 50 mg/kg kropsvægt, og den opnåede belastning var kun let til moderat, og uden observeret dødelighed.

Ved lægemiddelovervågning er der ikke indberettet om manglende virkning af Linco-Spectin 100 til den anbefalede harmoniserede indikation hos kyllinger.

Indirekte fordele

Specielt ved luftvejssygdomme hos kyllinger kan rådigheden over Linco-Spectin 100 tænkes at begrænse brugen af andre antibiotika, der anses for mere kritiske for menneskers og dyrs sundhed, f.eks. fluorquinoloner.

Risikovurdering

Da de af CVMP foreslåede dosisregimer ikke er blevet øget, og indikationerne ikke er blevet udvidet i forhold til de godkendte indikationer i de fleste produktresuméer, giver vurderingen af tolerancen hos måldyrearterne ikke anledning til nye betænkeligheder. Der foreligger ældre toleranceundersøgelser for svin, kyllinger og kalkuner. Tolerancen er fortsat tilfredsstillende dækket af de harmoniserede tekster til produktresuméets punkt 4.5 (i) Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr, 4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad) og 4.10 Overdosering.

Da doseringsregimer og indikationer ikke er blevet udvidet, er der desuden ingen ændring i vurderingen af sikkerheden for brugeren.

Forbrugernes sikkerhed er fortsat sikret med de anbefalede harmoniserede tilbageholdelsestider på 0 dage for svin og 5 dage for kyllinger.

De anbefalede harmoniserede dosisregimer fører ikke til øget eksponering af miljøet for de aktive stoffer.

Eventuel resistens, der frembringes ved anvendelse af lincomycin til dyr, kan påvirke dyrs sundhed, herunder gennem krydsresistens med makrolider. Hos dyrepatogener har der vist sig resistens over for makrolider og lincosamider, som hos nogle arter er almindelig. Næsten alle isolater af *Brachyspira hyodysenteriae* er resistente, i det mindste ved in vitro-bestemmelse for vildtypen. Skønt der ikke ses nogen negativ tendens i de forelagte litteraturdata, kan det derfor ikke udelukkes, at resultaterne fra

de ældre kliniske undersøgelser, der blev udført under produktets udvikling, ikke afspejler den kliniske virkning ved nutidige udbrud af svinedysenteri.

Denne risiko ikke er entydigt vurderet, men der er reel mulighed for indvirkning på menneskers sundhed gennem krydsresistens mod clindamycin og andre stoffer i gruppen af makrolider, lincosamider og streptograminer (MLS). Bakterier hos mennesker og dyr har de samme resistensdeterminanter. Resistens kan være et direkte problem, når den omfatter zoonotiske patogener som *Campylobacter* og *Enterococcus* eller kan overføres horisontalt til humanpatogener via mobile genetiske elementer. MLS-antibiotika er ifølge WHO (AGISAR, 2009)³ kritisk vigtige for behandlingen af visse zoonotiske infektioner hos mennesker (såsom infektioner med *Campylobacter*).

Foranstaltninger til risikohåndtering eller risikobegrænsning

Følgende foranstaltninger begrænser den potentielle risiko for resistensudvikling med betydning for produktets virkning og generel betydning for dyrs og menneskers sundhed:

- begrænsning af indikationerne til dem, der er tilstrækkeligt underbygget med data om virkning,
- sletning af alle anbefalinger om profylaktisk anvendelse,
- indsættelse af oplysninger om resistensstatus og advarsler om forsvarlig brug hvad angår resistens i produktresuméets punkt 4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til, 4.5 (i) Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr og 5.1 Farmakodynamiske egenskaber.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Efter vurdering af de foreliggende data anså CVMP fortsat benefit/risk-forholdet for måldyrearten svin for positivt. Den kliniske betydning af den højere in vitro-resistensrate, der er påvist for *B. hyodysenteriae*, er ikke vurderet i nyere kliniske undersøgelser. Dette fandtes dog ikke at være grundlag for at slette indikationen i forbindelse med denne artikel 34-indbringelsesprocedure, der har til formål at harmonisere betingelserne for markedsføringstilladelsen for et i forvejen godkendt produkt.

For kyllinger foreslås indikationen ændret som følger for at afspejle, at der kun var tale om let til moderat belastning uden dødelighed i den eneste undersøgelse, der formelt påviser virkning af 50 mg/kg dosen mod de kliniske tegn og forandringer ved kronisk luftvejsinfektion:

“Behandling og forebyggelse af kronisk luftvejssygdom forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *Escherichia coli* forbundet med lav dødelighed.

Tilstedeværelse af sygdommen i flokken skal være fastslået, før produktet anvendes.”

Det overordnede risk/benefit-forhold for produktets anvendelse hos svin og kyllinger fandtes positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktoplysningerne (se bilag III).

³ Report of the first meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), 15-19 June 2009.

http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP anså formålet med indbringelsen for at være harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- CVMP gennemgik det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og tog alle de forelagte data i betragtning,

anbefalede CHMP ændring af de markedsføringstilladelser for Linco-Spectin 100 og relaterede navne, som er angivet i bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Lægemidlets særnavn > 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver til anvendelse i drikkevand til svin og kyllinger

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktive stoffer:

Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)	222 mg/g
Spectinomycin (som spectinomycinsulfat)	444,7 mg/g

Hjælpesoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til anvendelse i drikkevand.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin og kyllinger.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin

Til behandling og forebyggelse af dysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteria* og til behandling og forebyggelse af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis* samt associerede enteropatogener (*Escherichia coli*).

Det skal klarlægges, om sygdommen er til stede i besætningen, inden lægemidlet anvendes.

Kyllinger

Til behandling og forebyggelse af kronisk respiratorisk sygdom (CRD) forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *Escherichia coli* og forbundet med lav dødelighed.

Det skal klarlægges, om sygdommen er til stede i besætningen, inden lægemidlet anvendes.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes i tilfælde af hepatisk dysfunktion.

Lad ikke kaniner, gnavere (f.eks. chinchillaer, hamstere, marsvin), heste eller drøvtyggere få adgang til drikkevand eller foder, der indeholder lincomycin. Hvis disse dyrearter indtager dette, kan det forårsage alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Bør ikke anvendes til læggehøns.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ved *E. coli* udviser en signifikant del af stammerne høje MIC-værdier (minimale inhibitoriske koncentrationer) over for lincomycin-spectinomycin-kombinationen og kan være klinisk resistente, selvom der ikke er defineret breakpoints.

På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *L. intracellularis in vitro* og der er ingen data for status af lincomycin-spectinomycin-resistens hos disse arter.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Lincomycin-resistens er udbredt for *B. hyodysenteriae* og kan forårsage klinisk behandlingssvigt.

Det er fornuftig klinisk praksis at basere behandlingen på undersøgelser af følsomheden af bakterier, der er isoleret fra dyret. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokal (regional, bedriftsplan) epidemiologisk information om målbakteriers følsomhed.

Anvendelse af veterinærlægemidlet, der afviger fra instruktionerne i produktresuméet, kan øge risikoen for udvikling og selektering af resistente bakterier og reducere den effektive virkning af behandling med makrolider på grund af risikoen for krydsresistens.

Peroral anvendelse af formuleringer indeholdende lincomycin er kun indiceret til svin og kyllinger. Lad ikke andre dyrearter få adgang til det medicinerede vand. Lincomycin kan forårsage alvorlige gastrointestinale bivirkninger.

Gentagen eller langvarig anvendelse skal undgås ved optimering af bedriftspraksis og desinfektionspraksis.

Hvis der ikke ses bedring efter 5 dage, skal diagnosen revurderes.

Syge dyr har nedsat ædelyst og ændret drikkemønster og meget syge dyr kan derfor have behov for parenteral behandling.

Dette pulver er kun til anvendelse i drikkevand og skal opløses før anvendelse.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Ved overfølsomhed over for lincomycin, spectinomycin eller sojafodermel, bør kontakt med lægemidlet undgås. Der skal udvises forsigtighed, så støv ikke hvirvles op og inhaleres.

Kontakt med hud og øjne skal undgås.

Personligt beskyttelsesudstyr i form af godkendte støvmasker (enten en engangsstøvmaske, der er i overensstemmelse med den europæiske standard EN 149 eller et genbrugeligt åndedrætsværn, der er i overensstemmelse med den europæiske standard EN 140 med et filter, der er i overensstemmelse med EN 143), handsker og sikkerhedsbriller bør anvendes ved håndtering og blanding af lægemidlet.

Vask hænder og eksponeret hud med sæbe og vand straks efter anvendelse.

Hvis der forekommer symptomer såsom hududslæt eller vedvarende øjenirritation efter eksponering, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Der har været tilfælde med diarré eller blød fæces og/eller inflammation i det perianale område hos raske svin i starten af behandlingen. Symptomerne forsvandt inden for 5 til 8 dage uden afbrydelse af behandlingen.

Der blev også observeret sjældne tilfælde med irriterabilitet/ophidselse, hududslæt/pruritus.

Allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner er sjældne, men kan forekomme og kræver seponering af behandling med veterinærlægemidlet. Der skal implementeres symptomatisk behandling.

Hypigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 1.000 dyr)

- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Svin

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt.

Laboratorieundersøgelser af hunde og rotter har ikke afsløret reproduktionstoksicitet, føtal toksicitet eller teratogene virkninger med lincomycin eller spectinomycin.

Lincomycin udskilles i mælk.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Kyllinger

Må ikke anvendes til æglæggende fugle.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Generelt skal blanding med andre lægemidler undgås.

Kombinationen af lincosamider og makrolider er antagonistisk på grund af kompetitiv binding til deres virkningssted. Kombination med anæstetika kan føre til eventuel neuromuskulær blokade.

Må ikke administreres sammen med kaolin eller pectin, da disse kan nedsætte absorptionen af lincomycin. Hvis samtidig administration er påkrævet, skal der gå to timer mellem indtagelserne.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til anvendelse i drikkevand.

De anbefalede doseringer er:

Svin: 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg legemsvægt/dag i 7 dage. Det svarer til 15 mg pulver/kg legemsvægt/dag i 7 dage.

Kyllinger: 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg legemsvægt/dag i 7 dage. Det svarer til 75 mg pulver/kg legemsvægt/dag i 7 dage.

Behandlingen skal initieres, så snart de første kliniske tegn forekommer.

Ved tilberedning af drikkevand afhænger blandingsmængden af veterinærlægemidlet i drikkevandet af dyrenes vægt og deres faktiske, daglige indtagelse af vand.

For at sikre korrekt dosering bør besætningens gennemsnitlige legemsvægt og daglige indtagelse af vand fastlægges så præcist som muligt for at undgå underdosering.

Det medicinerede vand bør være den eneste adgang til drikkevand i behandlingsperioden. Al medicineret drikkevand, der ikke er indtaget inden for 24 timer, skal bortskaffes.

I tilfælde af at sygdom er ledsaget af en signifikant nedsat indtagelse af drikkevand, kan det blive nødvendigt at initiere parenteral behandling.

Anvend følgende indikationer som grundlag for en præcis beregning af den mængde veterinærlægemiddel, der skal iblandes drikkevandet.

Svin:

Anvend følgende beregning til bestemmelse af påkrævet fortyndingsvolumen (i liter af drikkevand) til 150 g veterinærlægemiddel:

$$\text{Volumen (l) til 150 g veterinærlægemiddel} = \frac{10.000 \times [\text{daglig vandindtagelse pr. dyr (l)}]}{\text{Gennemsnitlig legemsvægt af ét svin (kg)}}$$

Hos svin svarer 150 g veterinærlægemiddel til en dosis til 10.000 kg legemsvægt pr. dag.

Som indikation varierer den normale vandindtagelse med omkring 0,15 l/kg legemsvægt/dag. Tabellen nedenfor angiver det vandvolumen, der skal anvendes til fortynding af 150 g veterinærlægemiddel.

Vandindtagelse	150 g pulver = 100 g antibiotisk aktivitet skal fortyndes i...
0,1 l/kg legemsvægt/dag	1.000 l drikkevand
0,15 l/kg legemsvægt/dag	1.500 l drikkevand
0,2 l/kg legemsvægt/dag	2.000 l drikkevand
0,25 l/kg legemsvægt/dag	2.500 l drikkevand

Kyllinger:

Anvend følgende beregning til bestemmelse af fortyndingsvolumenet (i liter af drikkevand) til 150 g veterinærlægemiddel:

$$\text{Volumen (l) til 150 g veterinærlægemiddel} = \frac{2.000 \times [\text{daglig vandindtagelse pr. fugl (l)}]}{\text{Gennemsnitlig legemsvægt af én fugl (kg)}}$$

150 g veterinærlægemiddel svarer til en dosis til 2.000 kg legemsvægt pr. dag.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

I tilfælde af en overdosis hos svin kan der observeres en ændring i konsistensen af fæces (blød fæces og/eller diarré).

Hos kyllinger, der blev behandlet med en dosis flere gange højere end den anbefalede dosis, kunne der observeres udvidelse af coecum og unormalt indhold i coecum.

I tilfælde af overdosis ved hændeligt uheld, skal behandlingen afbrydes og reinitieres med den anbefalede dosis.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin:

Slagtning: 0 dage.

Kyllinger:

Slagtning: 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde, herunder erstatningskyllinger, der skal producere æg, der er bestemt til menneskeføde.

Dyr må ikke slagtes til menneskeføde under behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterica til systemtisk brug, lincomycin, kombinationer
ATCvet-kode: QJ01FF52

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

“Lægemidlets særnavn (udfyldes nationalt)” er en kombination af to antibiotika, lincomycin og spectinomycin, med et komplimentært virkningsspektrum.

Lincomycin

Lincomycin er et lincosamidantibiotikum, fremstillet af *Streptomyces lincolnensis*, som hæmmer proteinsyntesen. Lincomycin bindes til bakterielle ribosomers 50S subenhed tæt ved peptidyltransferascentret og interfererer med peptidkædens forlængelsesproces ved hæmning af dannelsen af 50S subenheden og ved stimulering af ribosomal peptidyl-tRNA-dissociation. Lincomycin er virksomt mod grampositive bakterier, visse anaerobe gramnegative bakterier (såsom *Brachyspira hyodysenteriae*) og mykoplasmer. Det har ringe eller ingen virkning mod gramnegative bakterier såsom *Escherichia coli*.

Generelt anses lincosamider for at være bakteriostatisk. Deres virkning afhænger af organismens følsomhed og koncentrationen af antibiotikummet. Lincomycin kan være enten baktericid eller bakteriostatisk.

Resistens over for lincomycin forekommer ofte som følge af plasmidbårne faktorer (*erm*-gener), der koder for methylaser, som modificerer det ribosomale bindingssted og hyppigt forårsager krydsresistens over for andre antibiotika i MLSb-gruppen. Den mest udbredte mekanisme hos *B. hyodysenteriae* og mykoplasmer er ændring af bindingsstedet ved mutation (kromosomal resistens). Lincomycinresistens, der er medieret af efflux-pumper eller af inaktiverende enzymer, er ligeledes beskrevet. Der er ofte fuldstændig krydsresistens mellem lincomycin og clindamycin.

B. hyodysenteriae kan hurtig udvikle resistens over for lincomycin og de fleste isolater, der er undersøgt, viser nedsat følsomhed *in vitro*.

Spectinomycin

Spectinomycin er et aminocyclitolantibiotikum, fremstillet af *Streptomyces spectabilis*. Det virker bakteriostatisk og er virksomt over for *Mycoplasma* spp. og visse gram-negative bakterier såsom *E. coli*.

Trods ringe absorption er virkningsmekanismen af peroralt administreret spectinomycin over for patogene bakterier på systemisk niveau ikke fuldstændig klarlagt og kan muligvis delvist skyldes virkning på tarmfloraen eller virkning på metabolit(ter).

Kromosomal et-trins mutation til høj-niveau spectinomycinresistens udvikles i mange enterobakterier (såsom *E. coli*). Plasmid-medieret resistens forekommer mindre hyppigt. Stammer med kromosomal resistens udviser ikke krydsresistens med aminoglycosider.

MIC-distributionen for *E. coli* og *Salmonella* spp. synes at være bimodal med et signifikant antal stammer med høje værdier. Dette svarer muligvis delvist til naturlig (intrinsisk) resistens.

In vitro studier samt kliniske effektdata viser, at lincomycin-spectinomycin-kombinationen er virksom over for *Lawsonia intracellularis*.

På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *Lawsonia intracellularis in vitro* og der er ingen data for status af resistens hos disse arter.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Lincomycin

Hos svin bliver lincomycin absorberet hurtigt efter peroral administration. En enkelt peroral administration af lincomycinhydrochlorid i dosisniveauer på cirka 22, 55 og 100 mg/kg legemsvægt hos svin, resulterede i dosisrelaterede lincomycinconcentrationer i plasma, detekteret 24-36 timer efter administration. Maksimale serumkoncentrationer blev observeret 4 timer efter dosering. Lignende resultater blev observeret efter orale enkeltdoser på 4,4 og 11,0 mg/kg legemsvægt hos svin. Koncentrationerne var detekterbare i 12-16 timer, med maksimale koncentrationer efter 4 timer. En oral enkeltdosis på 10 mg/kg legemsvægt blev administreret til svin for at bestemme biotilgængeligheden. Oral absorption af lincomycin var 53% ± 19%.

Gentagne doser til svin med daglige orale doser på 22 mg lincomycin/kg legemsvægt i 3 dage indikerede ingen lincomycinakkumulation hos arterne. Der var ingen detekterbare serumkoncentrationer af antibiotika 24 timer efter administrationen.

Farmakokinetiske studier med lincomycin med svin viser, at lincomycin er biotilgængeligt efter intravenøs, intramuskulær eller peroral administration. Den gennemsnitlige halveringstid for alle administrationsveje er 2,82 timer hos svin.

Hos kyllinger i behandling med “*Lægemedlets særnavn (udfyldes nationalt)*” i drikkevand med måldoser på 50 mg/kg legemsvægt af total aktivitet (lincomycin:spectinomycin i forholdet 1:2) i 7 på hinanden følgende dage, var C_{max} efter første administration af medicineret vand beregnet til at være 0,0631 µg/ml. C_{max} forekom 4 timer efter introduktion af det medicinerede vand.

Spectinomycin

Studier udført med forskellige dyrearter har vist, at spectinomycin gennemgår en begrænset absorption fra tarmen (mindre end 4-7%) efter peroral administration. Spectinomycin har en lav tendens til proteinbinding og har en ringe fedtopløselighed.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumbenzoat
Lactose

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemedel ikke blandes med andre veterinærlægemedler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemedlet i salgspakning: “*udfyldes nationalt*”.
Opbevaringstid efter fortynding ifølge anvisning: 24 timer
Al medicineret vand, der ikke er konsumeret inden for 24 timer skal bortskaffes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares tørt.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Hvid HDPE-flaske med 150 g eller 1,5 kg pulver til oral opløsning med et hvidt, forseglede LDPE-låg.
Dobbelt LDPE-pose med 4,5 kg pulver i et forseglede polypropylen-kar med et polypropylen-låg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemedler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemedler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes nationalt.

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Udfyldes nationalt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

-

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Flasker med 150 g eller 1,5 kg og et kar med 4,5 kg

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Lægemidlets særnavn > 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver til anvendelse i drikkevand
Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)/ spectinomycin (som spectinomycinsulfat)

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)	222 mg/g
Spectinomycin (som spectinomycinsulfat)	444,7 mg/g

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til anvendelse i drikkevand

4. PAKNINGSSTØRRELSE

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. DYREARTER

Svin og kyllinger

6. INDIKATION(ER)

Læs indlægssedlen inden brug.

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Tilbageholdelsestid:

Svin: Slagtning: 0 dage.

Kyllinger: Slagtning: 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, der producerer eller skal producere æg, der er bestemt til menneskeføde.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP

- Opbevaringstid efter fortynding ifølge anvisning: 24 timer
- Al medicineret vand, der ikke er konsumeret inden for 24 timer, skal bortskaffes.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares tørt.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaffelse: se indlægssedlen

13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL TIL:

<Lægemidlets særnavn > 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver til anvendelse i drikkevand til svin og kyllinger

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Udfyldes nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Udfyldes nationalt

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Lægemidlets særnavn > 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver til anvendelse i drikkevand til svin og kyllinger.

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Aktive stoffer:

Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)	222 mg/g
Spectinomycin (som spectinomycinsulfat)	444,7 mg/g

Hjælpestoffer:

Natriumbenzoat, lactose

4. INDIKATIONER

Svin

Til behandling og forebyggelse af dysenteri (smitsom tarmsygdom) forårsaget af *Brachyspira hyodysenteria* og til behandling og forebyggelse af betændelse i den nederste del af tyndtarmen (porcin proliferativ enteropati) forårsaget af *Lawsonia intracellularis* samt tarmbakterier i forbindelse hermed (*Escherichia coli*).

Det skal klarlægges, om sygdommen er til stede i besætningen, inden lægemidlet anvendes.

Kyllinger

Til behandling og forebyggelse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *Escherichia coli* og forbundet med lav dødelighed.

Det skal klarlægges, om sygdommen er til stede i besætningen, inden lægemidlet anvendes.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes i tilfælde af nedsat leverfunktion.

Lad ikke kaniner, gnavere (f.eks. chinchillaer, hamstere, marsvin), heste eller drøvtyggere få adgang til drikkevand eller foder, der indeholder lincomycin. Hvis disse dyrearter indtager dette veterinærlægemiddel, kan det forårsage alvorlige bivirkninger i mave-tarm-kanalen.

Bør ikke anvendes til læggehøns.

6. BIVIRKNINGER

Der har været tilfælde med diarré eller blød fæces og/eller betændelse i området omkring endetarmen hos raske svin ved behandlingsstart. Symptomerne forsvandt inden for 5 til 8 dage uden afbrydelse af behandlingen.

Der blev også observeret sjældne tilfælde med irriterabilitet/ophidselse, hududslæt/kløe.

Allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner er sjældne, men kan forekomme og kræver afbrydelse af behandling med veterinærlægemidlet. Der skal iværksættes behandling af symptomer.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr udviser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (mere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 dyr)
- Ikke almindelig (mere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 dyr)
- Sjælden (mere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder enkeltstående rapporter)

Hvis du bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes du kontakte din dyrlæge.

Bivirkningerne kan dermed blive indberettet til Sundhedsstyrelsen, og viden om bivirkninger kan blive bedre. Dyrets ejer kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen. Du finder skema og vejledning under Bivirkninger på Sundhedsstyrelsens netsted, www.sst.dk.

7. DYREARTER

Svin og kyllinger

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til anvendelse i drikkevand.

De anbefalede doseringer er:

Svin: 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg legemsvægt/dag i 7 dage. Det svarer til 15 mg pulver/kg legemsvægt/dag i 7 dage.

Kyllinger: 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg legemsvægt/dag i 7 dage. Det svarer til 75 mg pulver/kg legemsvægt/dag i 7 dage.

Behandlingen skal initieres, så snart de første kliniske tegn forekommer.

Ved tilberedning af drikkevand afhænger blandingsmængden af veterinærlægemidlet i drikkevandet af dyrenes legemsvægt og deres faktiske, daglige indtagelse af vand.

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering, bør besætningens gennemsnitlige legemsvægt og det daglige vandforbrug bestemmes så præcist som muligt.

Det medicinerede drikkevand bør være den eneste adgang til drikkevand i behandlingsperioden. Al medicineret drikkevand, skal bortskaffes dagligt og erstattes af en ny opløsning.

I tilfælde af at sygdom er ledsaget af en betydelig nedsat indtagelse af drikkevand, kan det blive nødvendigt at initiere behandling med injektioner (parenteral behandling).

Anvend følgende indikationer som grundlag for en præcis beregning af den mængde veterinærlægemiddel, der skal iblandes drikkevandet.

Svin:

Anvend følgende beregning til bestemmelse af påkrævet fortyndingsvolumenet (i liter af drikkevand) til 150 g veterinærlægemiddel:

$$\text{Volumen (l) til 150 g veterinærlægemiddel} = \frac{10.000 \times [\text{daglig vandindtagelse pr. dyr (l)}]}{\text{Gennemsnitlig legemsvægt af ét svin (kg)}}$$

Til svin svarer 150 g veterinærlægemiddel til en dosis til 10.000 kg legemsvægt pr. dag.

Som indikation varierer den normale vandindtagelse omkring 0,15 l/kg legemsvægt/dag. Tabellen nedenfor angiver det vandvolumen, der skal anvendes til fortynding af 150 g veterinærlægemiddel.

Vandindtagelse	150 g pulver = 100 g antibiotisk aktivitet skal fortyndes i...
0,1 l/kg legemsvægt/dag	1.000 l drikkevand
0,15 l/kg legemsvægt/dag	1.500 l drikkevand
0,2 l/kg legemsvægt/dag	2.000 l drikkevand
0,25 l/kg legemsvægt/dag	2.500 l drikkevand

Kyllinger:

Anvend følgende beregning til bestemmelse af fortyndingsvolumenet (i liter af drikkevand) til 150 g veterinærlægemiddel:

$$\text{Volumen (l) til 150 g veterinærlægemiddel} = \frac{2.000 \times [\text{daglig vandindtagelse pr. fugl (l)}]}{\text{Gennemsnitlig legemsvægt af én fugl (kg)}}$$

Til kyllinger svarer 150 g veterinærlægemiddel til en dosis til 2.000 kg legemsvægt pr. dag.

Vær opmærksom på, at dyrlægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid dyrlægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Dette pulver er kun til anvendelse i drikkevand og skal opløses før anvendelse. Det medicinerede drikkevand bør være den eneste adgang til drikkevand i behandlingsperioden. Al medicineret drikkevand, skal bortskaffes dagligt og erstattes af en ny opløsning.

Gentagen eller langvarig anvendelse skal undgås ved optimering af bedriftspraksis og desinfektionspraksis.

Anvendelse af veterinærlægemidlet bør baseres på undersøgelser af følsomheden af bakterier. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokal (regional, bedriftsplan) epidemiologisk information om målbakteriers følsomhed.

Anvendelse af veterinærlægemidlet, der afviger fra instruktionerne i produktresuméet, kan forøge risikoen for udvikling af resistente bakterier over for lincomycin og spectinomycin og kan nedsætte den effektive virkning af behandling med andre antibiotika af samme eller lignende typer på grund af risikoen for krydsresistens.

Hvis der ikke ses bedring efter 5 dage, skal diagnosen revurderes.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

Slagtning: 0 dage.

Kyllinger:

Slagtning: 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde, herunder erstatningskyllinger, der skal producere æg, der er bestemt til menneskeføde.

Dyr må ikke slagtes til konsum under behandlingen.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares tørt.

Al medicineret vand, der ikke er konsumeret inden for 24 timer skal bortskaffes.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på flasken eller posen.

Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevaringstid efter fortynding ifølge anvisning: 24 timer.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:

Lincomycin-resistens er udbredt for *B. hyodysenteriae* og kan forårsage klinisk behandlingssvigt.

Det er fornuftig klinisk praksis at basere behandlingen på undersøgelser af følsomheden af bakterier, der er isoleret fra dyret. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokal (regional, bedriftsplan) epidemiologisk information om målbakteriers følsomhed.

Anvendelse af veterinærlægemidlet, der afviger fra instruktionerne i produktresuméet (SPC'et), kan forøge risikoen for udvikling og selektion af resistente bakterier og reducere den effektive virkning af behandling med makrolider, på grund af risikoen for krydsresistens.

Hos *E.coli*, udviser en betydelig del af stammerne høje MIC-værdier (mindste hæmmende koncentration) for lincomycin-spectinomycin-kombinationer og kan være klinisk resistente, selvom intet breakpoint er defineret.

På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *L. intracellularis in vitro* og der er ingen data for status af resistens over for lincomycin-spectinomycin hos disse arter.

Særlige forholdsregler for brug hos dyr:

Den perorale anvendelse af tilberedninger indeholdende lincomycin er kun beregnet til svin og kyllinger. Lad ikke andre dyrearter få adgang til drikkevandet. Lincomycin kan medføre alvorlige forstyrrelser i mave-tarm-kanalen hos andre dyrearter.

Gentagen eller langvarig anvendelse skal undgås ved optimering af bedriftspraksis og desinfektionspraksis.

Hvis der ikke ses bedring efter 5 dage, skal diagnosen revurderes.

Syge dyr har nedsat appetit og kan have ændret drikkemønster og meget syge dyr kan derfor have behov for behandling med injektioner (parenteral behandling).

Dette pulver er til anvendelse i drikkevand og skal opløses i vand. Må ikke anvendes uden først at være opløst i vand.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Personer med kendt overfølsomhed over for lincomycin, spectinomycin eller sojafodermel, bør undgå kontakt med lægemidlet. Der skal udvises forsigtighed, så støv ikke hvirvles op og inhaleres.

Kontakt med hud og øjne skal undgås.

Personligt beskyttelsesudstyr i form af godkendte støvmaske (enten en engangsstøvmaske, der er i overensstemmelse med den europæiske standard EN 149, eller et genbrugeligt åndedrætsværn, der er i overensstemmelse med den europæiske standard EN 140, med et filter, der er i overensstemmelse med EN 143), handsker og sikkerhedsbriller bør anvendes ved håndtering og blanding af lægemidlet.

Vask hænder og udsat hud med sæbe og vand straks efter anvendelse.

Hvis der forekommer symptomer såsom hududslæt eller vedvarende øjenirritation efter udsættelse for veterinærlægemidlet, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Drægtighed og laktation:

Svin

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt.

Laboratorieundersøgelser med hunde og rotter har ikke afsløret skadelig indvirkning på forplantningen (reproduktionstoksicitet), misdannelser hos fosteret (føtal toksicitet) eller misdannende (teratogene) virkninger med lincomycin eller spectinomycin.

Lincomycin udskilles i mælk.

Veterinærlægemidlet må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges afvejning af fordele og ulemper.

Æglægning:

Kyllinger

Må ikke anvendes til æglæggende fugle.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Generelt skal blanding med andre lægemidler undgås.

Kombinationen af lincosamider og makrolider er antagonistisk (dvs. modvirker hinandens virkning), på grund af konkurrerende binding til deres virkningssted. Kombination med bedøvelsesmidler kan føre til eventuel neuromuskulær blokade.

Må ikke administreres med kaolin eller pectin, da disse kan nedsætte absorptionen af lincomycin. Hvis samtidig administration er påkrævet, skal der gå to timer mellem indtagelsen af disse.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

I tilfælde af en overdosis hos svin kan der observeres en ændring i konsistensen af fæces (blød fæces og/eller diarré).

Hos kyllinger, der blev behandlet med en dosis flere gange højere end den anbefalede dosis, kunne der observeres udvidelse af blindtarmen og unormalt indhold i blindtarmen. Behandlingen er symptomatisk. I tilfælde af overdosis ved hændeligt uheld, skal behandlingen afbrydes og genoptages med den anbefalede dosis.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Udfyldes nationalt.

15. ANDRE OPLYSNINGER

Farmakodynamiske egenskaber

Lincomycin er et lincosamidantibiotikum, fremstillet af *Streptomyces lincolnensis*, som hæmmer proteinsyntesen. Lincomycin bindes til bakterielle ribosomers 50S subenhed tæt ved peptidyltransferascentret og interfererer med peptidkædens forlængelsesproces ved hæmning af dannelsen af 50S subenhed og ved stimulering af ribosomal peptidyl-tRNA dissociation.

Lincomycin er virksomt mod grampositive bakterier, visse anaerobe gramnegative bakterier (såsom *Brachyspira hyodysenteriae*) og mykoplasmer. Det har ringe eller ingen virkning mod gramnegative bakterier såsom *Escherichia coli*.

Generelt anses lincosamider for at være bakteriostatisk (bakteriehæmmende). Deres virkning afhænger af organismens følsomhed og koncentrationen af antibiotikummet. Lincomycin kan være enten baktericid (bakteriedræbende) eller bakteriostatisk.

Resistens over for lincomycin forekommer ofte som følge af plasmidbårne faktorer (erm-gener), der koder for methylaser som modificerer det ribosomale bindingssted og hyppigt forårsager krydsresistens over for andre antibiotika i MLSb-gruppen. Den mest udbredte mekanisme hos *B. hyodysenteriae* og mykoplasmer er ændring af bindingsstedet ved mutation (kromosomal resistens). Lincomycinresistens, der er medieret af efflux-pumper eller af inaktiverende enzymer, er ligeledes beskrevet. Der er ofte fuldstændig krydsresistens mellem lincomycin og clindamycin.

B. hyodysenteriae kan hurtigt udvikle resistens over for lincomycin og de fleste isolater, der er undersøgt, viser nedsat følsomhed *in vitro*.

Spectinomycin

Spectinomycin er et aminocyclitolantibiotikum, fremstillet af *Streptomyces spectabilis*. Det virker bakteriostatisk (bakteriehæmmende) og er virksomt over for *Mycoplasma spp.* og visse gram-negative bakterier såsom *E. coli*.

Trods ringe absorption er virkningsmekanismen af peroralt administreret spectinomycin over for patogene bakterier på systemisk niveau ikke fuldstændig klarlagt og kan muligvis delvist skyldes virkning på tarmfloraen eller virkning på metabolit(ter).

Kromosomal et-trins mutation til høj-niveau spectinomycinresistens udvikles i mange enterobakterier (såsom *E. coli*). Plasmid-medieret resistens forekommer mindre hyppigt. Stammer med kromosomal resistens udviser ikke krydsresistens med aminoglycosider.

MIC-distributionen for *E. coli* og *Salmonella spp.* synes at være bimodal med et signifikant antal stammer med høje værdier. Dette svarer muligvis delvist til naturlig (intrinsisk) resistens.

In vitro studier samt kliniske effektdata viser, at lincomycin-spectinomycin-kombinationen er virksom over for *Lawsonia intracellularis*.

På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *Lawsonia intracellularis in vitro* og der er ingen data for status af resistens hos disse arter.

Farmakokinetiske egenskaber

Lincomycin

Hos svin bliver lincomycin absorberet hurtigt efter peroral administration. En enkelt peroral administration af lincomycinhydrochlorid i dosisniveauer på cirka 22, 55 og 100 mg/kg legemsvægt hos svin, resulterede i dosisrelaterede lincomycin-koncentrationer i plasma, målt 24-36 timer efter administration. Maksimale serumkoncentrationer blev observeret 4 timer efter dosering. Lignende resultater blev observeret efter orale enkelt-doser på 4,4 og 11,0 mg/kg legemsvægt hos svin.

Koncentrationerne var målbare i 12-16 timer, med maksimale koncentrationer efter 4 timer. En oral enkelt-dosis på 10 mg/kg legemsvægt blev administreret til svin for at bestemme biotilgængeligheden. Oral absorption af lincomycin var 53% ± 19%.

Gentagne doser til svin med daglige orale doser på 22 mg lincomycin/kg legemsvægt i 3 dage viste ingen lincomycinophobning hos arterne. Der var ingen målbare serumkoncentrationer af antibiotika 24 timer efter administrationen.

Farmakokinetiske studier med lincomycin med svin viser, at lincomycin er biotilgængeligt efter intravenøs (indgivelse i en vene), intramuskulær (indgivelse i en muskel) eller peroral administration (indgivelse gennem munden). Den gennemsnitlige halveringstid for alle administrationsveje er 2,82 timer hos svin.

Hos kyllinger i behandling med "*Lægemidlets særnavn (udfyldes nationalt)*" i drikkevand med måldoser på 50 mg/kg legemsvægt af total aktivitet (lincomycin:spectinomycin i forholdet 1:2) i 7 på hinanden følgende dage, var C_{max} efter første administration af medicineret vand beregnet til at være 0,0631 µg/ml. C_{max} forekom 4 timer efter introduktion af det medicinerede vand.

Spectinomycin

Studier udført med forskellige dyrearter har vist, at spectinomycin gennemgår en begrænset absorption fra tarmen (mindre end 4-7%) efter peroral administration. Spectinomycin har en lav tendens til proteinbinding og har en ringe fedtopløselighed.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Du bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.