

Bilag I

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

Medlemsland EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)	400 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin, Fjerkræ (slagtekyllinger)	Oral anvendelse (i drikkevand)
Danmark	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycinhydrochlorid	400 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin	Oral
Frankrig	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycinhydrochlorid	400 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kyllinger	Oral
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycinhydrochlorid	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Pulver til anvendelse i drikkevand	Svin	Oral
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycinhydrochlorid	400 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kyllinger	Til anvendelse i drikkevand
Irland	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycinhydrochlorid	400 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin	Oral til anvendelse i drikkevand

Medlemsland EU/EEA	Indehaver af markedsførings- tilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)	400 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kyllinger	Til anvendelse i drikkevand
Storbritannien	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycinhydrochlorid	40 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin	Til anvendelse i drikkevand

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Lincocin og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Lincocin er et pulver til oral opløsning, som indeholder 400 mg lincomycin pr. gram af lægemidlet. Det aktive stof lincomycin er et lincosamid-antibiotikum, der produceres af *Streptomyces lincolnensis*. Det er bakteriostatisk og er primært aktivt mod grampositive bakterier (både aerobe og anaerobe), gramnegative anaerobe bakterier og mycoplasma.

Den 5. juli 2016 foretog Europa-Kommissionen i medfør af artikel 34 i direktiv 2001/82/EF en indbringelse for Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende Lincocin og relaterede navne. Europa-Kommissionen indbragte sagen, fordi der som følge af divergerende nationale afgørelser truffet af medlemsstaterne (EU/EØS) er uoverensstemmelse mellem produktinformationerne for Lincocin og relaterede navne (herefter kaldet Lincocin).

De vigtigste uoverensstemmelser mellem de eksisterende produktinformationer vedrører:

- Måldyrearter
- Indikationer
- Dosering
- Tilbageholdelsestider.

2. Diskussion af de foreliggende data

Svin

Svin var allerede tilladt som måldyreart for alle lægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure. Hvad angår indikationen for behandling og metafylakse af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae* og/eller andre bakterier, der er følsomme over for lincomycin, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse data om minimale inhibitoriske koncentrationer (MIC) fra flere undersøgelser (herunder nylige interne undersøgelser foretaget i 2016), kliniske undersøgelser og undersøgelser fra den videnskabelige litteratur. Selv om der ikke er nogen standardiseret metode til bestemmelse af MIC for antibiotika mod *B. hyodysenteriae*, stod det med hensyn til *in vitro*-følsomhedsdataene klart, at størstedelen af isolaterne falder uden for den tilsyneladende vildtypepopulation. De fremlagte kliniske data viste, at Lincocin var effektivt til behandling af svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae*. De pågældende undersøgelser blev dog foretaget i perioden 1977-1993, og MIC for isolaterne blev ikke bestemt i størstedelen af de fremlagte kliniske undersøgelser. Derfor giver det høje *in vitro*-resistensniveau hos *B. hyodysenteriae* en væsentlig usikkerhed med hensyn til Lincocins kliniske virkning. Desuden konkluderede CVMP i en nylig indbringelsesprocedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for alle veterinærlægemidler, der indeholder en kombination af lincomycin og spectinomycin til oral administration hos svin eller kyllinger (EMA/V/A/110)¹, at indikationerne i forbindelse med svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* ikke er tilstrækkeligt dokumenteret og bør slettes fra produktinformationen. Eftersom konklusionerne fra førnævnte indbringelsesprocedure

¹ CVMP opinion for a referral procedure (EMA/V/A/110) under Article 35 of Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products containing a combination of lincomycin and spectinomycin to be administered orally to pigs and/or poultry – [link](#)

(EMA/V/A/110) kan ekstrapoleres til den aktuelle procedure, konkluderede CVMP, at denne indikation også bør slettes fra produktinformationen for Lincocin.

Til støtte for indikationen for behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae* fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen *in vitro*-følsomhedsdata, herunder en nylig intern undersøgelse, og kliniske data, herunder feltundersøgelser.

Det skal bemærkes, at der ikke eksisterer nogen standardiserede procedurer for MIC-test af antimikrobielle stoffer mod mycoplasma, og at der ikke er fastsat nogen kliniske afskæringspunkter, hvilket gjorde det vanskeligt at sammenligne resultaterne af de forskellige undersøgelser. På baggrund af de fremlagte MIC-data, herunder den undersøgelse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foretog i 2016, kunne det dog konkluderes, at mønsteret for *M. hyopneumoniae*'s følsomhed over for lincomycin ikke har ændret sig væsentligt i de seneste 20-25 år.

Hvad angår de kliniske data, blev flere af de undersøgelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde, foretaget med en formulering af lincomycin til administration i foderet. Bioækvivalensen mellem det opløselige pulver og premixformuleringen blev undersøgt i to undersøgelser, men kunne ikke formelt påvises. Da de farmakokinetiske parametre var større efter administration af det opløselige pulver, og da det er almindeligt anerkendt, at opløselige pulvere sandsynligvis medfører en bedre biotilgængelighed af det aktive stof sammenlignet med formuleringer til administration i foderet, accepterede CVMP dog, at de kliniske resultater i forbindelse med premixformuleringen kunne ekstrapoleres til det opløselige pulver. Nogle af de undersøgelser, hvor lincomycin blev administreret i foder, blev taget i betragtning for at påvise en terapeutisk og/eller metafylaktisk effekt af lincomycin mod enzootisk pneumoni. De doser, der blev brugt i disse undersøgelser, var i overensstemmelse med den foreslåede dosis på 10 mg/kg kropsvægt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde ligeledes yderligere data fra en undersøgelse, hvor man undersøgte lincomycins virkning som opløseligt pulver, der blev administreret i drikkevand til svin på en bedrift, som havde kendte problemer med enzootisk pneumoni. I betragtning af procedurens omfang var CVMP overordnet set af den opfattelse, at indikationen for "behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*" var tilstrækkeligt begrundet.

CVMP var endvidere af den opfattelse, at følgende advarsel bør tilføjes til punkt 4.4 "Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til" i produktresuméet:

"*Mycoplasma hyopneumoniae*'s følsomhed over for antimikrobielle stoffer er vanskelig at teste *in vitro* som følge af tekniske begrænsninger. Desuden mangler der kliniske afskæringspunkter for både *M. hyopneumoniae* og *C. perfringens*. Hvor det er muligt, bør behandlingen være baseret på lokal epidemiologisk information (på regionalt niveau og bedriftsniveau) om responsen af enzootisk pneumoni/nekrotisk enteritis på behandling med lincomycin."

Dosisregimet for indikationen forblev uændret og var stadig 10 mg lincomycin/kg kropsvægt dagligt i 21 på hinanden følgende dage. Punkt 4.9 "Dosering og indgivelsesvej" i produktresuméet blev dog ændret, hovedsagelig for at skabe større klarhed.

Med hensyn til tilbageholdelsestiden fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en tilfredsstillende restkoncentrationsundersøgelse hos svin. Antallet af dyr (18 kastrede hangrise og 18 hungrise) i undersøgelsen og deres vægt (36,5 til 71 kg) var passende. Den anvendte dosis (ca. 10 mg lincomycin/kg kropsvægt dagligt administreret i drikkevand) blev anset for at være repræsentativt for den maksimale mængde lincomycin, der anbefales for lægemidlet. Slagtningsstidspunkterne (0 timer efter 3 dages administration af lægemidlet og 0, 6, 12 og 24 timer efter 21 dages administration af lægemidlet) var godt fordelt og underbyggede den

foreslåede tilbageholdelsestid på nul dage. Beskrivelsen og valideringen af GC/MS-analysemetoden blev betragtet som acceptabel.

På baggrund af undersøgelsens resultater og CVMP's beregninger blev det konkluderet, at en tilbageholdelsestid på nul dage for kød og slagteaffald fra svin muligvis ikke er sikker for forbrugerne, eftersom det første tidspunkt, hvor alle prøver var under deres respektive maksimalgrænseværdier for restkoncentration (MRL), var 12 timer. Derfor anbefales en tilbageholdelsestid på 1 dag for kød og slagteaffald fra svin, da det giver en tilstrækkelig sikkerhedsmargin.

Kyllinger

Kyllinger var tilladt som måldyreart i Belgien, Frankrig, Ungarn og Polen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde *in vitro*-følsomhedsdata, herunder en nylig intern undersøgelse fra 2016, kliniske undersøgelser og data fra den videnskabelige litteratur, til støtte for den foreslåede harmoniserede indikation for behandling og metafylakse af nekrotisk enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens*.

In vitro-dataene fra offentliggjort litteratur og fra indehaveren af markedsføringstilladelsens egen undersøgelse viste, at MIC-fordelingen for lincomycin var bred og ikke unimodal. F.eks. viste resultaterne af den undersøgelse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foretog i 2016 med 92 europæiske isolater, et MIC-interval på 0,5 µg/ml til >256 µg/ml og en trimodal MIC-fordeling for lincomycin mod *C. perfringens* (der topper ved 1 µg/ml, 8 µg/ml og >256 µg/ml), hvor størstedelen af isolaterne falder uden for den tilsyneladende vildtypepopulation. Dette svarer til det, man har konstateret i de fleste tidligere undersøgelser. Det blev konkluderet, at mønsteret for *C. perfringens* følsomhed over for lincomycin ikke har ændret sig væsentligt i de seneste 25 år. Der var dog ingen endelig evidens for, at stammer af *C. perfringens* med høje MIC-værdier for lincomycin kan være klinisk resistente. Der var tværtimod evidens for – omend fra en subklinisk infektionsmodel – at MIC-værdier, som ligger over værdierne for den tilsyneladende vildtypepopulation, ikke nødvendigvis er ensbetydende med lincomycins manglende kliniske virkning (Lanckriet *et al.*, 2010)². Det kan være tilfældet, at lokale tarmkoncentrationer af lincomycin overstiger MIC for isolater, der ikke er af vildtypen.

Ved hjælp af en dosistitreringsundersøgelse undersøgte man den terapeutiske effekt af forskellige niveauer af lincomycin administreret via drikkevand på nekrotisk enteritis hos slagtekyllinger under simulerede naturlige betingelser. Det blev beregnet, at en koncentration på 16,9 mg/l var den minimale dosis, der ville give den maksimale effekt. Dette svarer til en beregnet dosis på 3,9 mg/kg kropsvægt. En dosis på 3,9 mg/kg kropsvægt blev undersøgt i to andre undersøgelser med lignende design under simulerede naturlige betingelser. Begge disse undersøgelser omfattede 1 116 fugle, der blev opdelt i behandlingsgrupper og negative kontrolgrupper. I begge undersøgelser var der signifikante forskelle i dødelighedsprocenterne mellem fugle behandlet med lincomycin (henholdsvis 0 % og 0,7 %) og negative kontroller (henholdsvis 14 % og 7,5%). Selv om undersøgelserne blev gennemført i USA i 1980'erne, og MIC-værdierne for de isolater, der var ansvarlige for nekrotisk enteritis i to af undersøgelserne, ikke er kendt, bestemte indehaveren af markedsføringstilladelsen MIC-værdierne for *C. perfringens*-isolater fra kyllinger i USA i 1990'erne. Når de sammenlignes med nyere EU-isolater (2011-2016), ses der lignende MIC-fordelinger, som er trimodale med toppunkter, der højst adskiller sig med en fordoblingsfortynding. Disse data anses som sådan for at underbygge en ekstrapolering af fundene fra ovennævnte undersøgelser, der blev udført i USA i 1980'erne, til den aktuelle situation i EU.

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

Som konklusion var CVMP af den opfattelse, i betragtning af at mønsteret for *C. perfringens* følsomhed over for lincomycin ikke har ændret sig væsentligt i de seneste 25 år, og at der ikke er en endelig sammenhæng mellem MIC-værdier og klinisk virkning i forbindelse med proceduren, at indikationen er tilstrækkeligt begrundet, og at kyllinger dermed kan forblive måldyreart.

For kyllingers vedkommende var den aktuelle tilladte dosis og det harmoniserede forslag at administrere 3-6 mg lincomycin pr. kg kropsvægt dagligt i 7 på hinanden følgende dage. Det lod til at være i overensstemmelse med den dosering, der blev vurderet i de fremlagte undersøgelser. Det dobbelte dosisinterval uden en klar vejledning til slutbrugeren om, hvornår lægemidlet skal administreres i henholdsvis den højeste og den laveste dosis, blev dog anset for at være uklart. Et enkelt (optimalt) dosisniveau var at foretrække. På baggrund af de tilgængelige data og i betragtning af variabiliteten i vandindtaget og dermed de behandlede dyrs dosis blev en dosis på 5 mg lincomycin pr. kg kropsvægt i 7 dage foreslået. Dette overskred den minimale effektive dosis (3,9 mg/kg), der blev fastsat i dosisevalueringsundersøgelsen, og lå inden for det interval, der blev testet i sikkerhedsundersøgelserne, for så vidt angår dosisbekræftelse og måldyreart. CVMP anerkendte, at det var vanskeligt at fastlægge en enkelt dosis og fastslog, at forslaget om en dosis på 5 mg lincomycin pr. kg kropsvægt i 7 dage var acceptabelt, selv om dosis var en smule vilkårligt valgt. Den minimale effektive dosis viste sig at være ca. 4 mg/kg pr. kg kropsvægt, og valget af denne dosis ville resultere i et maksimalt terapeutisk indeks. I betragtning af den variabilitet i indtaget af det aktive stof, som dosering via drikkevandet kan medføre, og i betragtning af lincomycins gode sikkerhedsprofil blev en dosis, der var større end den minimale effektive dosis, dog anset for at være berettiget.

Desuden blev ordlyden i punkt 4.9 "Dosering og indgivelsesvej" i produktresuméet i vid udstrækning ændret, hovedsagelig for at skabe større klarhed.

Hvad angår bestemmelsen af tilbageholdelsestiden, er der ikke foretaget nogen restkoncentrationsundersøgelser med Lincocin hos kyllinger ved hjælp af en moderne (HPLC) analysemetode. Der foreligger ældre undersøgelser foretaget med mikrobiologiske metoder, og de viser, at en tilbageholdelsestid på nul dage kunne være passende. Disse undersøgelser anses dog ikke for at være foretaget efter de aktuelle standarder.

Der blev fremlagt en ajourført restkoncentrationsundersøgelse med et opløseligt pulver, der indeholder en kombination af lincomycin og spectinomycin, og den administrerede dosis af lincomycin var ca. 3-5 gange højere end den anbefalede dosis for Lincocin. Restkoncentrationer i væv blev målt i sammensatte prøver fra 4 fugle 0, 2 og 7 dage efter behandlingens afslutning. 2 dage efter behandlingens afslutning var restkoncentrationerne i lever, nyrer og muskler alle under MRL. Én sammensat muskelprøve ud af tre havde restkoncentrationer, der lå en smule over MRL (57 µg/kg i forhold til 50 µg/kg). På baggrund af det observerede nedbrydningsmønster viste en 5-dages tilbageholdelsestid sig at være passende til kombinationslægemidlet.

CVMP bemærkede, at en restkoncentrationsundersøgelse med selve Lincocin (eller et bioækvivalent lægemiddel) ville have været at foretrække. I betragtning af at den dosis lincomycin, der blev givet i den fremlagte undersøgelse, var flere gange højere end den anbefalede dosis for Lincocin, og at behandlingsvarigheden var den samme, var man dog af den opfattelse, at den tilgængelige undersøgelse giver et noget konservativt resultat, selv om muligheden for farmakokinetiske interaktioner mellem lincomycin og spectinomycin ikke var omhandlet. Derfor kunne ovennævnte undersøgelse accepteres til fastlæggelse af tilbageholdelsestiden for kød og slagteaffald fra kyllinger, for så vidt angår Lincocin.

Man var således af den opfattelse, at den foreslåede tilbageholdelsestid på 5 dage kan betragtes som sikker for det anbefalede dosisregime på 5 mg lincomycin pr. kg kropsvægt dagligt i 7 dage. Endvidere gav ældre undersøgelser, der var foretaget med Lincocin hos kyllinger, og hvor der blev

anvendt en mikrobiologisk metode til at måle restkoncentrationer, en yderligere forsikring om, at en tilbageholdelsestid på 5 dage er sikker for forbrugerne.

Med hensyn til æglæggende høns er der ingen data til støtte for en tilbageholdelsestid for æg. Derfor bør brugen af lægemidlet ikke tillades til æglæggende fugle, som producerer æg til menneskeligt konsum.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Denne benefit/risk-vurdering finder sted inden for rammerne af artikel 34 i direktiv 2001/82/EF og har i denne procedure til formål at harmonisere godkendelsesbetingelserne i EU for lægemidlet Lincocin og relaterede navne. Indbringelsen fører til en fuldstændig harmonisering af produktinformationen. Vurderingen fokuserer på de punkter i forbindelse med harmoniseringen, som kan ændre benefit/risk-forholdet.

Lincocin er et pulver til oral opløsning, som indeholder 400 mg lincomycin pr. gram af lægemidlet. Det aktive stof lincomycin er et lincosamid-antibiotikum, der produceres af *Streptomyces lincolnensis*. Det er bakteriostatisk og er primært aktivt mod grampositive bakterier (både aerobe og anaerobe), gramnegative anaerobe bakterier og mycoplasma.

Vurdering af fordele

Følgende indikationer for Lincocin og relaterede navne kan støttes på baggrund af de fremlagte data:

Svin:

Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kyllinger:

Behandling og metafylakse af nekrotisk enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens*.

Svin

Til støtte for indikationen for behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae* fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen *in vitro*-følsomhedsdata, herunder en nylig intern undersøgelse, og kliniske data, herunder feltundersøgelser.

På trods af at der ikke eksisterer nogen standardiserede procedurer for MIC-test af antimikrobielle stoffer mod mycoplasma, og at der ikke er fastsat nogen kliniske afskæringspunkter, kunne det ud fra de fremlagte MIC-data konkluderes, at mønsteret for *M. hyopneumoniae*'s følsomhed over for lincomycin ikke har ændret sig væsentligt i de seneste 20-25 år.

De fremlagte kliniske data viste, at Lincocin var effektivt til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae*, når det blev administreret i en dosis på 10 mg lincomycin pr. kg kropsvægt i 21 på hinanden følgende dage.

Benefit/risk-forholdet for anvendelse af Lincocin mod svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* anses for negativt på grund af udviklingen af erhvervet resistens og stor usikkerhed omkring betydningen heraf for virkningen *in vivo*. Indikationen mod svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* kunne ikke længere opretholdes og blev slettet.

Kyllinger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde *in vitro*-følsomhedsdata, herunder en nylig intern undersøgelse fra 2016, kliniske undersøgelser og data fra den videnskabelige litteratur, til støtte for den foreslåede harmoniserede indikation for behandling og metafylakse af nekrotisk enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens*.

In vitro-dataene fra offentliggjort litteratur og fra indehaveren af markedsføringstilladelsens egen undersøgelse viste, at MIC-værdierne for lincomycin var brede og ikke var unimodale. Det blev konkluderet, at mønsteret for *C. perfringens* følsomhed over for lincomycin ikke har ændret sig væsentligt i de seneste 25 år. Der var dog ingen endelig evidens for, at stammer af *C. perfringens* med høje MIC-værdier for lincomycin kan være klinisk resistente.

De fremlagte kliniske data viste, at Lincocin var effektivt til behandling og metafylakse af nekrotisk enteritis forårsaget af *C. perfringens* i en dosis på 5 mg lincomycin pr. kg kropsvægt i 7 på hinanden følgende dage.

Vurdering af risici

Da de af CVMP anbefalede dosisregimer ikke er blevet øget, og indikationerne ikke er blevet udvidet i forhold til de godkendte indikationer i de fleste produktresuméer, gav vurderingen af sikkerheden for måldyrearterne og brugersikkerheden ikke anledning til nye betænkeligheder. De harmoniserede advarsler og forsigtighedsregler, der foreslås i produktinformationen, blev betragtet som tilstrækkelige til at garantere sikkerheden for lægemidlets brugere.

I betragtning af resultaterne af den fremlagte restkoncentrationsundersøgelse og de beregninger, som CVMP har foretaget, blev en tilbageholdelsestid på 1 dag anbefalet.

På baggrund af den fremlagte dokumentation blev den foreslåede tilbageholdelsestid på 5 dage for kød og slagteaffald fra kyllinger anset for at være sikker for forbrugerne. Da der ikke var nogen data til at støtte en tilbageholdelsestid for æglæggende høns, bør brugen af lægemidlet ikke tillades til æglæggende fugle, som producerer æg til menneskeligt konsum.

Den mulige miljørisiko er ikke blevet taget i betragtning i forbindelse med denne indbringelse. Eftersom dosisregimerne og indikationerne ikke er blevet udvidet, er der dog ingen stigning i miljøets eksponering for det aktive stof.

Risiciene i forbindelse med brugen af Lincocin og relaterede navne er de samme som dem, der generelt tilskrives antimikrobielle stoffer, som anvendes hos dyr til fødevareproduktion, dvs. udvikling af antimikrobiel resistens hos målbakterierne, udbredelse af resistente bakterier/resistensfaktorer osv.

Disse risici er ikke 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. 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 humane patogener via mobile genetiske elementer. WHO (2017)³ har angivet antimikrobielle stoffer i form af makrolider, lincosamider og streptograminer som værende af afgørende betydning for behandlingen af visse zoonotiske infektioner hos mennesker (f.eks. infektioner med *Campylobacter*).

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

Risikostyring eller risikoreducerende foranstaltninger

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

- Begrænsning af indikationerne til dem, der er tilstrækkeligt underbygget med data om virkning
- Medtagelse af oplysninger om resistensstatus og advarsler om forsvarlig brug med hensyn til 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".
- Det reviderede harmoniserede produktresumé for Lincocin indeholder de nødvendige oplysninger til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet.

Vurdering og konklusioner om benefit / risk-forholdet

Det er påvist, at Lincocin er effektivt til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae* hos svin.

Det er ligeledes dokumenteret, at Lincocin er effektivt til behandling og metafylakse af nekrotisk enteritis forårsaget af *C. perfringens* hos kyllinger.

Brugerrisikoen vurderes at være lav, og der er anført relevante oplysninger i produktinformationen, så brugeren sikres risikofri anvendelse.

Der er fastsat tilfredsstillende tilbageholdelsestider til sikring af forbrugersikkerheden.

Efter at have undersøgt begrundelserne for indbringelsen og de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, konkluderede CVMP, at benefit/risk-forholdet forbliver positivt for anvendelse hos svin og kyllinger, der er genstand for de anbefalede ændringer i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

I betragtning af at:

- indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- CVMP har gennemgået produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen som forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og taget alle de indsendte data i betragtning

anbefalede CVMP ændringen af markedsføringstilladelsen for Lincocin og relaterede navne, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Lincocin 400 mg/g pulver til opløsning i drikkevand

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid) 400 mg/g

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til opløsning i drikkevand.
Hvidt til råhvidt pulver.

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

Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*.
Forekomst af sygdommen i bestanden skal fastlægges, før lægemidlet anvendes.

Kyllinger

Behandling og metafylakse af nekrotisk enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens*.
Forekomst af sygdommen i bestanden skal fastlægges, før lægemidlet anvendes.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Undlad at indgive samt give adgang til vand indeholdende lincomycin til kaniner, hamstre, marsvin, chinchillaer, heste eller drøvtyggere, eftersom det vil kunne medføre alvorlige gastrointestinale forstyrrelser.

Må ikke anvendes i tilfælde af kendt modstandsdygtighed over for lincosamider.

Må ikke anvendes i tilfælde nedsat leverfunktion.

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

Indtag af medicineret drikkevand kan påvirkes af sygdommens sværhedsgrad. I tilfælde af utilstrækkeligt indtag af vand bør svin behandles parenteralt.

Følsomheden af *Mycoplasma hyopneumoniae* over for antimikrobielle stoffer er vanskelig at teste *in vitro* som følge af tekniske begrænsninger. Derudover er der mangel på kliniske breakpoints for både *M. hyopneumoniae* og *C. perfringens*. Behandlingen bør så vidt muligt baseres på lokale

epidemiologiske oplysninger (på regionalt niveau, for det enkelte landbrug) om, hvordan enzootisk pneumoni/nekrotisk enteritis reagerer på behandling med lincomycin.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Brug af veterinærlægemidlet bør helst baseres på identifikation af målpatogen og følsomhedsbestemmelse af målbakterien isoleret fra dyret. Se dog også teksten under pkt. 4.4. Der bør tages højde for officielle, nationale og regionale antibiotikapolitikker, når dette veterinærlægemiddel anvendes.

Brug af veterinærlægemidlet på anden måde end ifølge anvisningerne i produktresuméet kan øge udbredelsen af bakterier, der er resistente over for lincomycin, og kan nedsætte effekten af behandlingen med andre lincosamider, macrolider og streptogramin B som følge af risikoen for krydsresistens.

Gentagen eller længerevarende brug bør undgås ved at forbedre driften af landbruget og dets hygiejnemæssige foranstaltninger.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Produktet indeholder lincomycin og laktosemonohydrat. Begge kan forårsage allergiske reaktioner hos nogle personer. Ved overfølsomhed over for lincomycin, et andet lincosamid eller laktosemonohydrat, bør kontakt med lægemidlet undgås.

Der skal udvises forsigtighed, så der ikke ophvirvles eller indåndes støv.

Kontakt med hud og øjne bør undgås.

Personligt beskyttelsesudstyr i form af godkendt støvmaske (enten halvmaske anvendt som åndedrætsværn til engangsbrug i henhold til European Standard 149 (EN149) eller en maske anvendt som åndedrætsværn til flergangsbrug i henhold til EN140 med filter i henhold til EN143), handsker og sikkerhedsbriller bør anvendes ved håndtering og opblanding af lægemidlet. Ved tegn på åndedrætssymptomer efter eksponering søges lægehjælp, og denne advarsel bør vises til lægen. I tilfælde af eksponering på huden, i øjnene eller slimhinderne ved et uheld vaskes det pågældende område med rigeligt mængder vand. I tilfælde af symptomer som hududslæt eller vedvarende øjenirritation efter eksponering skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask straks hænder og eventuel eksponeret hud med vand og sæbe efter brugen.

Undlad at spise, drikke eller ryge under håndtering af produktet.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Svin, der gives vand medicineret med lincomycin, kan i sjældne tilfælde udvikle diarré/tynd afføring og/eller let opsvulmning af anus i løbet af de første 2 dage af behandlingen. Nogle svin kan i sjældne tilfælde udvise rødme af huden og en let irriteret adfærd. Disse tilstande forsvinder sædvanligvis spontant i løbet af 5-8 dage uden seponering af behandlingen med lincomycin. Allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner forekommer i sjældne tilfælde.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelige (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser af rotter har ikke påvist teratogene virkninger, selvom der er indberettet føtal toksicitet. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed, laktation eller æglægning er ikke fastlagt for de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der kan forekomme antagonisme mellem lincomycin og macrolider som f.eks. erythromycin og andre bakteriedræbende antibiotika. Samtidig anvendelse anbefales således ikke som følge af konkurrerende binding til bakteriecellens ribosom-subunit S50.

Biotilgængeligheden af lincomycin kan nedsættes ved tilstedeværelse af syreneutraliserende midler eller aktivt kul, pektin eller kaolin.

Lincomycin kan potensere den neuromuskulære effekt af anæstetika og muskelrelaxantia.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til brug i drikkevand.

Doseringsvejledning og anbefalede doser:

For at sikre korrekt dosering bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Indtag af medicineret vand afhænger af dyrenes fysiologiske og kliniske tilstand. Koncentrationen af lincomycin skal reguleres i henhold til dette for at opnå den rigtige dosis.

Vandindtaget bør monitoreres ofte.

Medicineret vand bør være dyrenes eneste mulighed for drikkevand i hele behandlingsperioden.

Efter medicineringsperioden bør vandforsyningssystemet renses behørigt for at undgå indtagelse af subterapeutiske mængder af det aktive stof.

Dosering:

Svin:

Enzootisk pneumoni: 10 mg lincomycin pr. kg kropsvægt (svarende til 25 mg af lægemidlet pr. kg kropsvægt) i 21 på hinanden følgende dage.

Kyllinger:

Nekrotisk enteritis: 5 mg lincomycin pr. kg kropsvægt (svarende til 12,5 mg af lægemidlet pr. kg kropsvægt) i 7 på hinanden følgende dage.

Den anvendte koncentration afhænger af den faktiske kropsvægt og dyrenes vandindtag og kan beregnes ud fra følgende formel:

$$\frac{\text{Dosering (mg af lægemidlet pr. kg kropsvægt pr. dag)}}{\text{X}} \times \frac{\text{Middel kropsvægt (kg) af behandlede dyr}}{\text{Gennemsnitligt dagligt vandindtag (liter/dyr)}} = \frac{\text{mg produkt pr. liter drikkevand}}$$

Det anbefales at bruge vejestyr kalibreret på passende vis, hvis pakningerne anvendes delvist. Den daglige mængde skal føjes til drikkevandet på en sådan måde, at alt lægemiddel vil være indtaget i løbet af 24 timer. En frisk mængde medicineret vand bør klargøres hver 24. time. Der bør ikke være adgang til andre former for drikkevand.

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

En dosis på mere end 10 mg/kg lincomycin pr. kg kropsvægt kan medføre diarré og tynd afføring hos svin.

I tilfælde af en utilsigtet overdosis seponeres behandlingen og startes op igen med den anbefalede dosis.

Der er ingen specifik antidot. Behandlingen er symptomatisk.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin:

Slagtning: 1 dag.

Kyllinger:

Slagtning: 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug; lincosamider.

ATCvet-kode: QJ01FF02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Lincomycin er et lincosamid-antibiotikum, der produceres af *Streptomyces lincolnensis*, som hæmmer proteinsyntese. Lincomycin bindes til subunit S50 af det bakterielle ribosom tæt ved peptidyltransferasecenteret og interfererer med forlængelsen af peptiden ved at forårsage præmatur peptidyl-tRNA-dissociering fra ribosomet.

Lincomycin er aktiv mod visse gram-positive bakterier (*Clostridium perfringens*) og mycoplasmer (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Mens lincosamider hovedsageligt anses for at være bakteriostatiske stoffer, afhænger aktiviteten af organismens følsomhed samt koncentrationen af antibiotikaen. Lincomycin kan enten være bakteriedræbende eller bakteriostatisk.

Modstandsdygtighed over for lincomycin skyldes ofte plasmidbårne faktorer (*erm*-gener) med kodning for methylaser, der ændrer det ribosomale bindingssted og ofte fører til krydsresistens over for andre antimikrobielle stoffer i macrolid-, lincosamid- og streptogramingruppen. Den altovervejende mekanisme ved mycoplasmer er dog ændringen af bindingsstedet som følge af mutationer (kromosomal resistens). Lincomycinresistens medieret af effluxpumper eller af inaktiverende enzymer er også blevet beskrevet. Der er ofte komplet krydsresistens mellem lincomycin og clindamycin.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Hos svin absorberes lincomycin hurtigt efter oral indgivelse. En enkelt oral dosis lincomycinhydrochlorid på ca. 22, 55 og 100 mg/kg kropsvægt til svin medførte dosisrelaterede serumværdier for lincomycin registreret 24-36 timer efter indgivelsen. De højeste serumværdier blev fundet 4 timer efter indgivelsen. Tilsvarende resultater blev fundet efter indgivelse af en enkelt oral dosis på 4,4 og 11,0 mg/kg kropsvægt til svin. Værdierne kunne registreres i 12-16 timer, hvor koncentrationen var kraftigst efter 4 timer. En enkelt oral dosis på 10 mg/kg kropsvægt blev administreret til svin for at bestemme biotilgængeligheden. Den orale absorption af lincomycin viste sig at være $53\% \pm 19\%$.

Gentagen dosering af svin med daglige orale doser lincomycin på 22 mg/kg kropsvægt i 3 dage indikerede ingen ophobning af lincomycin hos arter, der ikke fremviste antibiotika i registrerbare serumværdier 24 timer efter administration.

Ved gennemtrængning af tarmvæggen fordeles lincomycin i vidt omfang til alt væv, især lunger og ledhuler. Fordelingsvolumenet er ca. 1 liter. Halveringstiden for lincomycin overstiger 3 timer. Ca. 50 % af lincomycinen metaboliseres i leveren. Lincomycin indgår i det enterohepatiske kredsløb. Lincomycin elimineres uændret eller i form af forskellige metabolitter i galden og urinen. Kraftige koncentrationer af den aktive form er observeret intestinallyt.

Der blev administreret lincomycinhydrochlorid i drikkevandet til kyllinger med ca. 34 mg/l (5,1-6,6 mg/kg kropsvægt) i 7 dage. Metabolitter stod for mere end 75 % af de samlede rester i leveren. Umetaboliseret lincomycin faldt med en lidt kortere halveringstiden ($t_{1/2} = 5,8$ timer) end den samlede restmængde. Lincomycin og en ukendt metabolit omfattede >50 % af resterne i musklerne ved 0 timer. Ekskrementerne indeholdt den største mængde umetaboliseret lincomycin (60-85 %) under behandlingen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Silica, vandfri, kolloid
Laktosemonohydrat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Må ikke blandes med lægemidler til dyr.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 5 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: Anvendes straks.
Opbevaringstid efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Hvid beholder af HDPE (højdensitetspolyethylen) indeholdende 150 g eller 1,5 kg pulver til brug i drikkevand med et forseglede låg af LDPE (lavdensitetspolyethylen).

Pakningsstørrelser:
Flaske med 150 g
Flaske med 1,5 kg

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

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

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSES 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

Udleveringsbetingelser: Må kun udleveres efter veterinærrecept.

Administrationsbetingelser: Må kun administreres af en dyrlæge eller under dennes ansvar.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Flasker indeholdende 150 g eller 1,5 kg

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Lincocin 400 mg/g pulver til brug i drikkevand
Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid)

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hvert gram indeholder 400 mg lincomycin (som lincomycinhydrochlorid).

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til brug i drikkevand.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

150 g
1,5 kg

5. DYREARTER

Svin og kyllinger.

6. INDIKATION(ER)

Læs indlægssedlen inden brug.

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(er)

Tilbageholdelsestider:

Svin: Slagtning: 1 dag.

Kyllinger: Slagtning: 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til til menneskeføde.

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

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}: MMM/ÅÅ

Efter åbning: anvendes straks.

Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisningerne: anvendes indenfor 24 timer.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen.

**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 {nummer}:

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL
Lincocin 400 mg/g pulver til brug i drikkevand

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.

Repræsentant:
Udfyldes nationalt.

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Lincocin 400 mg/g pulver til brug i drikkevand.
Lincomycin

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

Hvert g indeholder:
Lincomycin (som lincomycinhydrochlorid) 400 mg

Hvidt til råhvidt pulver.

4. INDIKATIONER

Svin

Behandling og metafylakse ("gruppebehandling") af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Forekomst af sygdommen i bestanden skal fastlægges, før lægemidlet anvendes.

Kyllinger

Til behandling og metafylakse ("gruppebehandling") af nekrotisk enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens*.

Forekomst af sygdommen i bestanden skal fastlægges, før lægemidlet anvendes.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Undlad at indgive samt give adgang til vand indeholdende lincomycin til kaniner, hamstre, marsvin, chinchillaer, heste eller drøvtyggere, eftersom det vil kunne medføre alvorlige forstyrrelser i mavetarmsystemet.

Må ikke anvendes i tilfælde af kendt modstandsdygtighed over for lincosamider.

Må ikke anvendes i tilfælde nedsat leverfunktion.

6. BIVIRKNINGER

Svin, der gives vand indeholdende lincomycin, kan i sjældne tilfælde udvikle diarré/tynd afføring og/eller svag hævelse af tarmåbningen i løbet af de første 2 dage efter behandlingsstart. Nogle svin

kan i sjældne tilfælde udvise rødme af huden og en let irriteret adfærd. Disse tilstande forsvinder sædvanligvis spontant i løbet af 5-8 dage, uden det er nødvendigt at ophøre behandlingen med lincomycin.

Allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner forekommer i sjældne tilfælde.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelige (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Svin og kyllinger.

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

Til brug i drikkevand.

Doseringsvejledning og anbefalede doser:

For at sikre korrekt dosering bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Indtag af vand indeholdende lægemidlet afhænger af dyrenes fysiologiske og kliniske tilstand.

Koncentrationen af lincomycin skal reguleres i henhold til dette for at opnå den rigtige dosis.

Vandindtaget bør tilses ofte.

Vand indeholdende lægemidlet bør være dyrenes eneste mulighed for drikkevand i hele behandlingsperioden.

Efter medicineringsperioden bør vandforsyningsystemet renses behørigt for at undgå indtagelse af subterapeutiske mængder af det aktive stof.

Dosering:

Svin:

Enzootisk lungebetændelse ("kold lungebetændelse"): 10 mg lincomycin pr. kg kropsvægt (svarende til 25 mg af lægemidlet pr. kg kropsvægt) i 21 på hinanden følgende dage.

Kyllinger:

Nekrotisk enteritis (betændelse i tyndtarmen med sår dannelse): 5 mg lincomycin pr. kg kropsvægt (svarende til 12,5 mg af lægemidlet pr. kg kropsvægt) i 7 på hinanden følgende dage.

Den anvendte koncentration afhænger af den faktiske kropsvægt og dyrenes vandindtag og kan beregnes ud fra følgende formel:

<u>Dosering (mg af lægemidlet pr. kg kropsvægt pr. dag)</u>	<u>X</u>	<u>Middel kropsvægt (kg) af behandlede dyr</u>	= <u>mg produkt pr. liter drikkevand</u>
<u>Gennemsnitligt dagligt vandindtag (liter/dyr)</u>			

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Det anbefales at bruge vejeudstyr kalibreret på passende vis, hvis pakningerne anvendes delvist. Den daglige mængde skal føjes til drikkevandet på en sådan måde, at alt lægemiddel vil være indtaget i løbet af 24 timer. En frisk mængde vand indeholdende lægemidlet bør klargøres hver 24. time. Der bør ikke være adgang til andre former for drikkevand.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

Slagtning: 1 dag.

Kyllinger:

Slagtning: 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: anvendes straks.

Opbevaringstid efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:

Indtag af drikkevand indeholdende lægemidlet kan påvirkes af sygdommens sværhedsgrad. I tilfælde af utilstrækkeligt indtag af vand bør svin behandles parenteralt (dvs. uden for tarmene).

Følsomheden af *Mycoplasma hyopneumoniae* over for antimikrobielle stoffer er vanskelig at teste *in vitro* som følge af tekniske begrænsninger. Derudover er der mangel på kliniske breakpoints for både *M. hyopneumoniae* og *C. perfringens*. Behandlingen bør så vidt muligt baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (på regionalt niveau, for det enkelte landbrug) om, hvordan enzootisk pneumoni/nekrotisk enteritis reagerer på behandling med lincomycin.

Specielle forholdsregler til brug hos dyr:

Brug af veterinærlægemidlet bør helst baseres på identifikation af målpatogen og følsomhedsbestemmelse af målbakterien isoleret fra dyret. Se dog også teksten under Særlige advarsler for hver dyreart.

Der bør tages højde for officielle, nationale og regionale antibiotika-politikker, når dette veterinærlægemiddel anvendes.

Brug af veterinærlægemidlet på anden måde end ifølge anvisningerne i produktresuméet kan øge udbredelsen af bakterier, der er resistente over for lincomycin, og kan nedsætte effekten af behandlingen med andre lincosamider, macrolider og streptogramin B som følge af risikoen for krydsresistens.

Gentagen eller længerevarende brug bør undgås ved at forbedre driften af landbruget og dets hygiejnemæssige foranstaltninger.

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

Produktet indeholder lincomycin og laktosemonohydrat. Begge kan forårsage allergiske reaktioner hos nogle personer. Personer, der er overfølsomme over for lincomycin, et andet lincosamid eller laktosemonohydrat, bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet.

Der skal udvises forsigtighed, så der ikke ophvirvles eller indåndes støv.

Kontakt med hud og øjne bør undgås.

Der bør bæres personlige værnemidler bestående af godkendt støvmaske (enten halvmaske anvendt som åndedrætsværn til engangsbrug i henhold til European Standard 149 (EN149) eller en maske anvendt som åndedrætsværn til flergangsbrug i henhold til EN140 med filter i henhold til EN143), handsker og sikkerhedsbriller under håndtering og opblanding af produktet. Ved tegn på åndedrætssymptomer efter eksponering søges lægehjælp og denne advarsel bør vises til lægen.

I tilfælde af eksponering på huden, i øjnene eller slimhinderne ved et uheld vaskes det pågældende område med rigeligt mængder vand. I tilfælde af symptomer som hududslæt eller vedvarende øjenirritation efter eksponering søges straks lægehjælp. Indlægssedlen eller etiketten skal vises til lægen.

Vask straks hænder og eventuel eksponeret hud med vand og sæbe efter brugen.

Du må ikke ryge, drikke eller ryge under håndtering af produktet.

Drægtighed og laktation:

Laboratorieundersøgelser af rotter har ikke afsløret teratogene virkninger, selvom der er indberettet føtal toksicitet. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed, laktation eller æglægning er ikke fastlagt for de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Der kan forekomme antagonisme mellem lincomycin og macrolider som f.eks. erythromycin og andre bakteriedræbende antibiotika. Samtidig anvendelse anbefales således ikke som følge af konkurrerende binding til bakteriecellens ribosom-subunit S50.

Biotilgængeligheden af lincomycin kan nedsættes ved tilstedeværelse af syreneutraliserende midler eller aktivt kul, pektin eller kaolin.

Lincomycin kan potensere den neuromuskulære effekt af anæstetika og muskelrelaxantia.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

En dosis på mere end 10 mg lincomycin pr. kg kropsvægt kan medføre diarré og tynd afføring hos svin.

I tilfælde af en utilsigtet overdosis indstilles behandlingen og startes op igen med den anbefalede dosis.

Der er ingen specifik antidot. Behandlingen er symptomatisk.

Uforlideligheder:

Må ikke blandes med lægemidler til dyr.

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

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

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Udfyldes nationalt.

15. ANDRE OPLYSNINGER

Farmakodynamiske egenskaber

Lincomycin er et lincosamid-antibiotikum, der produceres af *Streptomyces lincolnensis*, som hæmmer proteinsyntese. Lincomycin bindes til subunit S50 af det bakterielle ribosom tæt ved peptidyltransferasecenteret og interfererer med forlængelsen af peptiden ved at forårsage præmatur peptidyl-tRNA-dissociering fra ribosomet.

Lincomycin er aktiv mod visse gram-positive bakterier (*Clostridium perfringens*) og mycoplasmer (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Mens lincosamider hovedsageligt anses for at være bakteriostatiske stoffer, afhænger aktiviteten af organismens følsomhed samt koncentrationen af antibiotikaen. Lincomycin kan enten være bakteriedræbende eller bakteriostatisk.

Modstandsdygtighed over for lincomycin skyldes ofte plasmidbårne faktorer (*erm*-gener) med kodning for methylaser, der ændrer det ribosomale bindingssted og ofte fører til krydsresistens over for andre antimikrobielle stoffer i macrolid-, lincosamid- og streptogramingruppen. Den altovervejende mekanisme ved mycoplasmer er dog ændringen af bindingsstedet som følge af mutationer (kromosomal resistens). Lincomycinresistens medieret af effluxpumper eller af inaktiverende enzymer er også blevet beskrevet. Der er ofte komplet krydsresistens mellem lincomycin og clindamycin.

Farmakokinetiske oplysninger

Hos svin absorberes lincomycin hurtigt efter oral indgivelse. En enkelt oral dosis lincomycinhydrochlorid på ca. 22, 55 og 100 mg/kg kropsvægt til svin medførte dosisrelaterede serumværdier for lincomycin registreret 24-36 timer efter indgivelsen. De højeste serumværdier blev fundet 4 timer efter indgivelsen. Tilsvarende resultater blev fundet efter indgivelse af en enkelt oral dosis på 4,4 og 11,0 mg/kg kropsvægt til svin. Værdierne kunne registreres i 12-16 timer, hvor koncentrationen var kraftigst efter 4 timer. En enkelt oral dosis på 10 mg/kg kropsvægt blev administreret til svin for at bestemme biotilgængeligheden. Den orale absorption af lincomycin viste sig at være 53 % ± 19 %.

Gentagen dosering af svin med daglige orale doser lincomycin på 22 mg/kg kropsvægt i 3 dage indikerede ingen ophobning af lincomycin hos arter, der ikke fremviste antibiotika i registrerbare serumværdier 24 timer efter administration.

Ved gennemtrængning af tarmvæggen fordeles lincomycin i vidt omfang til alt væv, især lunger og ledhuler. Fordelingsvolumenet er ca. 1 liter. Halveringstiden for lincomycin overstiger 3 timer. Ca. 50 % af lincomycinen metaboliseres i leveren. Lincomycin indgår i det enterohepatiske kredsløb. Lincomycin elimineres uændret eller i form af forskellige metabolitter i galden og urinen. Kraftige koncentrationer af den aktive form er observeret intestinalt.

Der blev administreret lincomycinhydrochlorid i drikkevandet til kyllinger med ca. 34 mg/l (5,1-6,6 mg/kg kropsvægt) i 7 dage. Metabolitter stod for mere end 75 % af de samlede rester i leveren. Umetaboliseret lincomycin faldt med en lidt kortere halveringstiden ($t_{1/2}$ = 5,8 timer) end den samlede restmængde. Lincomycin og en ukendt metabolit omfattede >50 % af resterne i musklerne ved 0 timer. Ekskrementerne indeholdt den største mængde umetaboliseret lincomycin (60-85 %) under behandlingen.

Pakningsstørrelser:

Hvid beholder af HDPE (højdensitetspolyethylen) indeholdende 150 g eller 1,5 kg pulver til brug i drikkevand med et forseglet låg af LDPE (lavdensitetspolyethylen).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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