

## **Anhang I**

**Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Tierart, Art der Anwendung, Antragssteller / Zulassungsinhaber in den Mitgliedsländern**

| <b>Mitglieds-staat<br/>EU/EEA</b> | <b>Zulassungsinhaber</b>                                                                           | <b>Name</b>                                                                | <b>INN</b>                                                                                                          | <b>Stärke</b>                                                    | <b>Pharma-<br/>zeutische<br/>Darreichungs-<br/>form</b>                     | <b>Tierart</b>                                  | <b>Art der<br/>Anwendung</b> |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| Österreich                        | Zoetis Österreich GmbH<br>Floridsdorfer Hauptstraße 1<br>1210 Vienna<br>Österreich                 | Linco-Spectin forte-<br>lösliches Pulver für<br>Tiere                      | Lincomycin (as<br>lincomycin-<br>hydrochlorid-<br>monohydrat) and<br>spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulfate) | 22.2 g<br>lincomycin<br>and 44.5 g<br>spectinomycin<br>per 100 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                            | Schweine,<br>Hühner                             | Oral                         |
| Belgien                           | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat, 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien                       | Linco-Spectin 100                                                          | Lincomycin (as<br>lincomycin<br>hydrochloride) and<br>Spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulphate)               | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                            | Schweine,<br>Hühner                             | Oral                         |
| Bulgarien                         | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien                        | Линко-Спектин 100<br>разтворим<br>прах/Linco-Spectin<br>100 Soluble Powder | Lincomycin (as<br>lincomycin<br>hydrochloride),<br>Spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulphate)                  | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                            | Schweine,<br>Legehennen,<br>Hühner und<br>Puten | Oral                         |
| Zypern                            | Zoetis Hellas SA<br>L. Mesogion 253- 255<br>15451, N. Psychico<br>Athens<br>Griechen-land          | Linco-Spectin 100<br>SP, Powder for oral<br>solution for chickens          | Lincomycin<br>Spectinomycin                                                                                         | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                            | Hühner                                          | Oral                         |
| Tschechische<br>Republic          | Zoetis Česká republika,<br>s.r.o.<br>Stroupežnického 17<br>Praha 5 150 00<br>Tschechische Republic | LINCO SPECTIN 100<br>plv. sol.                                             | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                     | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                            | Schweine,<br>Geflügel                           | Oral                         |
| Dänemark                          | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>FI 00330 Helsinki<br>Finnland                                  | Linco-Spectin Vet.                                                         | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                     | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung<br>über das<br>Trinkwasser | Schweine,<br>Hühner                             | Oral                         |

|               |                                                                                           |                                                                                                                              |                                                              |                                                                  |                                                  |                                                            |      |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| Estland       | Pfizer Manufacturing<br>Belgium N.V.<br>Rijksweg 12<br>B-2870 Puurs<br>Belgien            | Linco-Spectin 100<br>Soluble Powder                                                                                          | Lincomycin/<br>Spectinomycin                                 | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine,<br>(Mast)<br>Ge-flügel                           | Oral |
| Frankreich    | Zoetis<br>23/25 Avenue Du Docteur<br>Lannelongue<br>75014 Paris<br>Frankreich             | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                            | Lincomycin<br>spectinomycin                                  | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine                                                   | Oral |
| Deutschland   | Zoetis Deutschland GmbH<br>Schellingstraße 1,<br>D-10785 Berlin<br>Deutschland            | Lincospectin Pulver<br>zum Eingeben über<br>das Trinkwasser für<br>Schweine, Hühner<br>(Broiler,<br>Junghennen) und<br>Puten | Lincomycin and<br>spectinomycin                              | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver                                           | Schweine.<br>Hühner<br>(Broiler,<br>Junghen-nen),<br>Puten | Oral |
| Griechen-land | Zoetis Hellas SA<br>L. Mesogion 253- 255<br>15451, N. Psychico<br>Athens<br>Griechen-land | LINCO SPECTIN 100                                                                                                            | Lincomycin and<br>spectinomycin                              | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Hühner<br>(Broiler)                                        | Oral |
| Ungarn        | Zoetis Hungary Kft.<br>Alkotás u. 53.<br>H-1123 Budapest<br>Ungarn                        | Linco-Spectin 100<br>por belsőleges<br>oldathoz A.U.V.                                                                       | Lincomycin<br>hydrochloride and<br>spectinomycin<br>sulphate | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine,<br>Hühner und<br>Puten                           | Oral |

|           |                                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                       |                                                                  |                                                                                         |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Irland    | Pfizer Healthcare Ireland<br>Trading as Pfizer Animal<br>Health,<br>Ringaskiddy,<br>Co. Cork<br>Irland   | Linco-Spectin 100<br>Soluble Powder                                                        | Lincomycin (as<br>Lincomycin<br>Hydrochloride) and<br>Spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulphate) | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung<br>weißes, blasses<br>lösliches Pulver | Schweine und<br>Geflügel<br>(keine<br>Legehen-nen) | Schweine:<br>Linco-Spectin<br>100 Lösliches<br>Pulver wurde<br>zur<br>Verabreichung<br>über das<br>Trinkwasser<br>formuliert.<br>Jeden Tag<br>sollte eine<br>frische Lösung<br>vorbereitet<br>werden.<br><br>Geflügel: Für<br>die Dosierung<br>über das<br>Trinkwasser. |
| Italien   | ZOETIS ITALIA S.r.l.<br>Via Andrea Doria, 41 M<br>00192 Roma<br>Italien                                  | LINCOSPECTIN<br>Polvere orale per<br>uso in acqua da bere<br>per polli da carne e<br>suini | LINCOMYCIN (as<br>Hydrochloride)<br>SPECTINOMYCIN (as<br>Sulfate)                                     | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Orales Pulver zur<br>Verabreichung<br>über das<br>Trinkwasser                           | Schweine,<br>Hühner                                | Oral                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Lettland  | Pfizer Animal Health MA<br>EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Vereinigtes Königreich | Linco-Spectin 100                                                                          | Lincomycin<br>hydrochloride,<br>spectinomycin<br>sulfate                                              | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                                        | Schweine,<br>Geflügel                              | Oral                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Litauen   | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien                              | Linco-Spectin 100                                                                          | Lincomycin<br>hydrochloride<br><br>Spectinomycin<br>sulphate                                          | 33.3 g<br><br>66.7 g                                             | Lösliches Pulver                                                                        | Schweine und<br>Geflügel<br>(keine<br>Legehen-nen) | Oral                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Luxemburg | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat, 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien                             | LINCO-SPECTIN 100                                                                          | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                       | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung                                        | Schweine,<br>Geflügel                              | Oral                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|             |                                                                                                                    |                                                                                                                                                 |                                                                                                                      |                                                                  |                                                  |                                                                                  |      |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| Niederlande | Zoetis BV<br>Rivium Westlaan 74,<br>2909 LD Capelle a/d IJssel<br>Niederlande                                      | Linco-Spectin 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                      | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Orales Pulver                                    | Schweine,<br>Geflügel, Eier<br>für den<br>menschlich-en<br>Verzehr<br>ungeeignet | Oral |
| Polen       | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>ul. Postępu 17B<br>02-676 Warszawa<br>Polen                                            | Linco-Spectin 100<br>(222g + 444g)/<br>1000g, proszek do<br>sporządzania<br>roztworu doustnego<br>dla świń, kur,<br>indyków, kaczek i<br>gołębi | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                      | 222 g<br>lincomycin<br>and 444 g<br>spectinomycin<br>per 1000 g  | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine,<br>Geflügel<br>Puten<br>Enten<br>Tauben                                | Oral |
| Portugal    | Zoetis Portugal, Lda<br>Lagoas Park, Edifício 10<br>2740-271 Porto Salvo<br>Portugal                               | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>Spectinomycin                                                                                      | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Orales Pulver                                    | Schweine,<br>Geflügel<br>(Broiler,<br>Junghen-nen,<br>Puten)                     | Oral |
| Rumänien    | Pfizer Animal Health MA<br>EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Vereinigtes Königreich           | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                      | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Lösliches Pulver                                 | Schweine,<br>Hühner und<br>Puten                                                 | Oral |
| Slowakei    | Zoetis Česká republika,<br>s.r.o.<br>Stroupežnického 17<br>Praha 5 150 00<br>Tschechische Republic                 | Linco-Spectin 100                                                                                                                               | Lincomycinum (ut<br>Lincomycini<br>hydrochloridum,<br>Spectinomycinum<br>(ut Spectinomycini<br>sulfas tetrahydricus) | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine,<br>Geflügel                                                            | Oral |
| Slovenien   | Zoetis Belgium SA,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgien                                      | LincoSpectin 100<br>prašek za peroralno<br>raztopino za prašiče<br>in perutnino                                                                 | Lincomycin,<br>Spectinomycin                                                                                         | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine,<br>Geflügel                                                            | Oral |
| Spanien     | Zoetis Spain, S.L.<br>Avda. de Europa 20B Parque<br>empresarial La Moraleja<br>28108 Alcobendas, Madrid<br>Spanien | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                      | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Orales Pulver                                    | Schweine,<br>Geflügel                                                            | Oral |

|                           |                                                                                                     |                                                                     |                             |                                                                  |                                                  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vereinigtes<br>Königreich | Zoetis UK Limited<br>5th Floor, 6 St. Andrew<br>Street<br>EC4A 3AE London<br>Vereinigtes Königreich | Linco-Spectin 100<br>Soluble Powder,<br>Powder for Oral<br>Solution | Lincomycin<br>Spectinomycin | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Pulver zur<br>Herstellung einer<br>oralen Lösung | Schweine,<br>Geflügel | <p>Schweine: Für<br/>die Dosierung<br/>über das<br/>Trinkwasser.</p> <p>Geflügel: Für<br/>die<br/>Verabreichung<br/>als einzige<br/>tägliche Quelle<br/>von<br/>Trinkwasser<br/>bis zum<br/>Verzehr,<br/>gefolgt von<br/>nicht-<br/>medizinischen<br/>Wasser für<br/>den Rest des<br/>Tages, bei<br/>Bedarf.</p> |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die  
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des  
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

# 1. Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Linco-Spectin 100 und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

## Einführung

Linco-Spectin 100 ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben, die 33,3 g Lincomycin (als Lincomycin-Hydrochlorid) und 66,7 g Spectinomycin (als Spectinomycin-Sulfat) pro 150-g-Packung enthält. Lincomycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum, das mit Makrolid- und Streptogramin-B-Antibiotika eng verwandt ist. Der Wirkstoff inhibiert die Proteinsynthese durch die Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Seine Wirkung richtet sich hauptsächlich gegen Gram-positive Bakterien und obligate Anaerobier sowie gegen Mycoplasmen. Lincomycin verteilt sich gut in Geweben und ergibt bekanntermaßen hohe intrazelluläre Konzentrationen. Spectinomycin gehört zur Klasse der Aminocyclitol-Antibiotika und ist eng verwandt mit Aminoglycosiden. Der Wirkstoff inhibiert die Proteinsynthese, indem er an die 30S-Untereinheit des Ribosoms bindet. Das Aktivitätsspektrum von Spectinomycin umfasst Mycoplasmen, aerobe Gram-negative Bakterien und Gram-positive Kokken. Spectinomycin wird im Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert und passiert Membranen nur schwer.

Am 28. September 2012 sendete Belgien eine Mitteilung über eine Befassung gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung zu Linco-Spectin 100 und zugehörigen Bezeichnungen an den CVMP bzw. die Europäische Arzneimittel-Agentur. Belgien verwies die Angelegenheit aufgrund voneinander abweichender nationaler Entscheidungen der EU-Mitgliedstaaten und der daraus resultierenden Diskrepanzen in der Produktinformation für Linco-Spectin 100 und zugehörige Bezeichnungen.

Die bestehende Produktinformation weist insbesondere in den folgenden Abschnitten Abweichungen auf:

- Zieltierarten;
- Anwendungsgebiete;
- Dosierung;
- Wartezeiten.

## Diskussion der verfügbaren Daten

### Schweine

Zum Anwendungsgebiet Ruhr (Dysenterie) bei Schweinen, verursacht durch *Brachyspira hyodysenteriae* und assoziierte Pathogene, wurden eine Literaturübersicht, ältere proprietäre Daten zur *In-vitro*-Suszeptibilität, eine kürzlich durchgeführte Studie über die minimale Hemmkonzentration (MHK) bei *B. hyodysenteriae* sowie ältere klinische Studien vorgelegt.

Die Literatur und die älteren proprietären *In-vitro*-Suszeptibilitätsdaten zeigen, dass der MHK-Bereich für Lincomycin bei *B. hyodysenteriae* insgesamt sehr breit ist und dass der populationsbezogene  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Wert hoch liegen. In der neuen MHK-Studie an 25 Isolaten aus Belgien ergab sich für Lincomycin-Spectinomycin ein MHK-Bereich von 1:2 bis 32:64 µg/ml bei einem  $MHK_{50}$  von 16:32 und einem  $MHK_{90}$  von 32:64 µg/ml. Dies spiegelt den raschen Erwerb von Resistenzdeterminanten durch das Bakterium wider. Pringle *et al.* (2012)<sup>1</sup> haben für Lincomycin einen epidemiologischen Cutoff-Wert von > 1 µg/ml vorgeschlagen, mit dem 90 bis 100 % der Isolate als „resistent *in vitro*“ klassifiziert

<sup>1</sup>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.

werden. Aus diesen Gründen kann es, obwohl die vorliegenden Daten keine negative Entwicklung im Zeitverlauf zeigen, nicht ausgeschlossen werden, dass die in den älteren klinischen Studien erhaltenen Ergebnisse, die aus der Zeit der Entwicklung des Tierarzneimittels stammen, die klinische Wirksamkeit bei heutigen Ausbrüchen der Schweinedysenterie nicht korrekt widerspiegeln. Jedoch wurde kein genauer klinischer Grenzwert festgesetzt und die vorgelegten Daten scheinen zu zeigen, dass die *In-vitro*-Suszeptibilität nicht mit der klinischen Wirksamkeit korreliert. Es wurden keine neueren klinischen Daten eingereicht, um diese Annahme zu belegen. Die Diskrepanz könnte mit der Tatsache in Zusammenhang stehen, dass verschiedene Enterobakterien zur Pathogenese der Krankheit beitragen und dass sich aufgrund der hohen lokalen Antibiotikakonzentrationen im Darm bei Stämmen mit vergleichsweise hohen MHK-Werten eine Wirkung erreichen ließ. Spectinomycin hat keinen nennenswerten klinischen Effekt auf *B. hyodysenteriae*. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen spekuliert, dass Spectinomycin gegen andere, an der Schweinedysenterie beteiligte Pathogene wirksam sein könnte, jedoch wurde ein solcher Effekt auf bestimmte Pathogene *in vivo* nicht formell nachgewiesen.

Die *In-vitro*-Suszeptibilitätsdaten für *Escherichia coli* und *Salmonella* waren wenig umfangreich, allerdings befanden sich darunter Daten aus einer kürzlich gemäß der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführten gesamteuropäischen MHK-Studie mit 100 *E.-coli*- und 100 *Salmonella*-Isolaten, die bei klinischen Fällen gewonnen worden waren. Bei dieser Studie lag der MHK-Bereich zwischen 4:8 µg/ml und bis zu ≥ 256:512 µg/ml, mit hohen MHK<sub>90</sub>-Werten von > 256 µg/ml für Spectinomycin und einer offenbar zweigipfligen Verteilung. Dies weist auf ein erhebliches Ausmaß an hochgradiger Resistenz hin, obwohl kein fester klinischer Grenzwert festgelegt wurde. Dies könnte zum Teil auf eine natürliche Resistenz bei diesen Bakterienspezies zurückzuführen sein.

Zur klinischen Wirksamkeit bei dem für Schweinedysenterie vorgeschlagenen Dosisregime von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) über 7 Tage wurden zwei Duplikatstudien unter Laborbedingungen und zwei klinische Feldstudien vorgelegt. Diese waren weder entsprechend der GLP noch der Guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt und die klinischen und bakteriologischen Zielkriterien waren in den Studienberichten nicht ausreichend definiert. Bei einer der Feldstudien war die Zielerkrankung eine gemischte Darm- und Atemwegsinfektion mit *Salmonella* und *Mycoplasma*, die für das fragliche Anwendungsgebiet kaum relevant ist. Ferner erwies sich die Kombination Lincomycin-Spectinomycin als den beiden Einzelwirkstoffen überlegen. Die Dosen wurden bei diesen Studien zwar als Konzentrationen im Trinkwasser angegeben, so dass die tatsächlichen Werte in mg/kg KG nur geschätzt werden konnten, die geschätzten Werte kamen jedoch nach Auffassung des CVMP den Dosen des empfohlenen Regimes ausreichend nahe. Darüber hinaus ist das harmonisierte Dosisregime dasjenige, das in der überwiegenden Mehrzahl der Mitgliedstaaten empfohlen wird.

Unter Berücksichtigung aller Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass dieses Anwendungsgebiet beibehalten werden kann.

Zum Anwendungsgebiet proliferative Enteropathie, verursacht durch *Lawsonia intracellularis*, wurden eine Literaturübersicht zur *In-vitro*-Suszeptibilität sowie zwei ältere klinische Wirksamkeitsstudien vorgelegt.

Die MHK-Daten aus der Literatur, die nur auf einigen wenigen Isolaten beruhen, weisen insgesamt auf hohe MHK-Werte sowohl für Lincomycin als auch für Spectinomycin hin. Einen festgelegten klinischen Grenzwert gibt es nicht.

In einer der GLP entsprechenden Provokationsstudie wurden Schweine mit der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg KG behandelt, allerdings 21 statt 7 Tage lang. Die Kombination zeigte eine günstige Wirkung in Bezug auf die Reduktion von Läsionen und tierzüchterische Endpunkte. Des Weiteren wurde die Ausscheidung von Bakterien völlig gestoppt. Die Kombination war Lincomycin als Monotherapie überlegen. In einer der GCP entsprechenden, multizentrischen Feldstudie wurden Schweine wie

empfohlen behandelt, und eine Behandlung mit Linco-Spectin 100 über 7 und 14 Tage erwies sich gegen Ileitis bei Schweinen als wirksam. Allerdings war es nicht von Nutzen, Schweine, die an Ileitis litten, länger als 7 Tage zu behandeln.

Obwohl die wenigen verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass die *In-vitro*-Aktivität der Wirkstoffe gegen *L. intracellularis* gering ist, kann, unter Berücksichtigung der allgemeinen medizinischen Verwendung des Tierarzneimittels in der EU und der Tatsache, dass die Pharmakovigilanzberichte keinerlei Hinweise auf mangelnde Wirksamkeit enthalten, argumentiert werden, dass die klinische Situation nicht direkt mit der klinischen Wirksamkeit des Tierarzneimittels korreliert. Dies könnte auf die kombinierte intra- und extrazelluläre Wirkungsweise von Lincomycin bzw. Spectinomycin zurückzuführen sein. Darüber hinaus ist *L. intracellularis*, wie *Brachyspira*-Spezies und andere atypische Darmbakterien, möglicherweise abhängig von Bedingungen im Darm, die von anderen Bakterien hergestellt werden.

Unter Berücksichtigung aller vorgelegten Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass dieses Anwendungsgebiet akzeptiert werden kann.

Für die vorgeschlagene Wartezeit von 0 Tagen sprach eine Rückstandsstudie, bei der Schweine entsprechend dem vorgeschlagenen harmonisierten Dosisregime mit 10 mg/kg KG pro Tag über 7 Tage behandelt wurden; sie wird daher vom CVMP als akzeptabel angesehen.

Unter Berücksichtigung des Geltungsbereiches dieses Befassungsverfahrens nach Artikel 34 wurde das vorgeschlagene Anwendungsgebiet, proliferative Enteropathie durch *L. intracellularis* bei Schweinen, für akzeptabel erachtet. In Bezug auf *B. hyodysenteriae* wurden, einschließlich der bereits erwähnten Punkte, einige Probleme ausgemacht:

- Die Autoren aller neueren Publikationen scheinen sich darüber einig zu sein, dass Resistenz gegen Lincomycin bei *B. hyodysenteriae* weit verbreitet ist, obwohl weder ein klinischer Grenzwert verfügbar noch bekannt ist, inwieweit Stämme mit erhöhten MHKs klinisch resistent sind.
- Es liegen keine neueren klinischen Prüfungen, Feldstudien oder Publikationen vor, die die Wirksamkeit der Kombination Lincomycin-Spectinomycin bei heutigen Ausbrüchen von Schweinedysenterie belegen und auf dem aktuell zugelassenen Dosisregime basieren.

Der CVMP war jedoch der Auffassung, dass in Anbetracht des Geltungsbereiches dieses Befassungsverfahrens gemäß Artikel 34 das Anwendungsgebiet Dysenterie durch *B. hyodysenteriae* beibehalten werden sollte.

Jedoch sollte eine deutlicher Warnhinweis auf ein mögliches Therapieversagen wegen klinisch resistenter Stämme von *B. hyodysenteriae* und assoziierten Enterobakterien (*E. coli*) in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) aufgenommen werden. Des Weiteren sollten Informationen bezüglich der verbreiteten Abnahme der Empfindlichkeit von *B. hyodysenteriae* und zur zweigipfligen Verteilung der Empfindlichkeit bei *E. coli* zu Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften hinzugefügt werden. Ebenso sollte ein Hinweis auf den Mangel an Daten zur Resistenzentwicklung bei *L. intracellularis* in die oben erwähnten Abschnitte der SPC eingeschlossen werden.

## Hühner

Zum Anwendungsgebiet Chronische Atemwegserkrankung (CRD), hervorgerufen durch *Mycoplasma gallisepticum* und *E. coli*, wurden zwei aktuelle MHK-Studien sowie ältere MHK-Daten aus der Literatur vorgelegt. Des Weiteren wurden zusätzlich zu älteren experimentellen und Feldstudien zur klinischen Wirksamkeit eine jüngere proprietäre Provokationsstudie eingereicht, bei der an insgesamt 210 Hühnern die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei einer induzierten Infektion mit *E. coli* und/oder *M. gallisepticum* geprüft wurde.

In der vorgeschlagenen harmonisierten SPC wurden alle Verweise auf eine prophylaktische Behandlung gestrichen. Dies wurde vom CVMP bestätigt.

Unter den *In-vitro*-Suszeptibilitätsdaten für *M. gallisepticum* befand sich eine kürzlich durchgeführte MKH-Studie zu Lincomycin-Spectinomycin (Verhältnis 1:2) an 60 Isolaten, bei der sich ein MHK-Bereich von [0,25:0,5 bis 8:16 µg/ml] und ein MHK<sub>50</sub>- bzw. MHK<sub>90</sub>-Wert von 0,5:1 bzw. 2:4 µg/ml ergaben. Insgesamt weisen, unter Berücksichtigung auch älterer Literaturdaten, der vergleichsweise enge MHK-Bereich und die niedrigen MHK<sub>50</sub>- bzw. MHK<sub>90</sub>-Werte zusammen mit einer eingipfligen Verteilung auf einen niedrigen Resistenzgrad hin, der sich nicht weiterzuentwickeln scheint. Die Kombination hat möglicherweise eine synergistische Wirkung auf *Mycoplasma*, es wurde jedoch nicht untersucht, ob dies von klinischer Bedeutung ist.

*E. coli* betreffend ergab eine kürzlich durchgeführte gesamteuropäische MHK-Studie an 67 Isolaten aus Hühnern und 33 Isolaten aus Truthühnern einen breiten MHK-Bereich (von 2:4 bis  $\geq$  256:512 µg/ml), einen hohen MHK<sub>90</sub>-Wert (256 µg/ml) für Spectinomycin und eine zweigipflige Verteilung. Insgesamt wurde unter Berücksichtigung auch der älteren Literaturdaten eine Rate der klinischen Resistenz von mindestens 10 % vorgeschlagen. Die könnte zum Teil auf natürliche Resistenz zurückzuführen sein. Jedoch wurde auch in diesem Fall kein eindeutiger klinischer Grenzwert festgelegt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich diese Situation weiterentwickelt.

Bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Spectinomycin ist bekannt, dass nur vernachlässigbare Mengen im Darm resorbiert werden und dass auf jeden Fall nach oraler Gabe innerhalb des Atemtrakts von Hühnern keine Blutspiegel in Höhe der MHK-Konzentrationen erreicht werden. Darüber hinaus ist Spectinomycin polar und passiert Membranen nur schwer, so dass es kaum ins intrazelluläre Kompartiment gelangt. Auf der Grundlage von *In-vitro*-Tests wurde die Hypothese aufgestellt, dass im Darm ein Metabolit oder Abbauprodukt von Spectinomycin gebildet wird, das die Infektionsstelle erreichen und die Anheftung von *E. coli* an die Atemwegsschleimhaut stören kann, doch wurde dies nicht bewiesen (Goren et al., 1988)<sup>2</sup>. Daher ist unklar, ob bei diesem Anwendungsgebiet das Kombinationspräparat im Vergleich zu einer Monotherapie (z. B. Lincomycin) einen zusätzlichen Nutzen hat.

In verschiedenen älteren Provokationsstudien unter Laborbedingungen, bei denen Hühner mit *Mycoplasma*-Spezies und/oder *E. coli* experimentell inokuliert wurden, erwies sich das Kombinationspräparat als wirksam. Die Wirksamkeit der Kombination schien stärker zu sein als die von Lincomycin allein und etwas stärker als die von Spectinomycin allein. Jedoch besteht erhebliche Unklarheit in Bezug auf die Dosisregime, und die verwendeten Dosen reichen möglicherweise von der vorgeschlagenen Dosis von 50 mg/kg KG pro Tag bis hin zur zugelassenen Höchstdosis von 150 mg/kg KG. In einer kürzlich vorgelegten GCP-konformen Provokationsstudie wurde das Tierarzneimittel in einer Dosierung von 50 mg/kg pro Tag über 7 Tage angewendet und reduzierte effektiv die klinischen Anzeichen und Läsionen, die bei Hühnern mit einer experimentellen Infektion mit *E. coli* und/oder *M. gallisepticum* einhergehen. Allerdings war die Re-Isolationsrate der Bakterien hoch, ihre Reduktion im Fall von *E. coli* statistisch nicht signifikant und die MHK-Werte der infektiösen Stämme lagen im niedrigsten Abschnitt des bei den MHK-Studien ermittelten Bereichs. Diese Studie bildete den einzigen formellen Beleg für den Nutzen einer Dosis von 50 mg/kg KG, wobei die resultierende Provokation nur leicht bis mittelschwer war und keinerlei Mortalität beobachtet wurde.

Bei älteren Feldstudien wurde typischerweise ein Dosisregime von 150 mg/kg KG in einer ersten Phase, gefolgt von 50 mg/kg KG in einer zweiten Phase angewendet. Sie wurden jedoch als wenig relevant erachtet, da sie sich auf die systematische Prophylaxe und tierzüchterische/ökonomische Endpunkte

---

<sup>2</sup> 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. Vet Q. 1988 Jul;10(3):191-7

konzentrierten. Die harmonisierte Dosis von 50 mg/kg KG ist allgemein unter den national zugelassenen Dosen die niedrigste und wird am häufigsten für eine alleinige Behandlung empfohlen.

Da Spectinomycin im Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird und Membranen nur schwer passiert, könnte seine Wirkung zumindest zum Teil nicht-spezifischen Effekten auf die Darmflora oder den Effekten eines Metaboliten zuzuschreiben sein.

Des Weiteren wurden die langfristige Anwendung des Tierarzneimittels und das Fehlen von Berichten über einen Mangel an Wirksamkeit in den Pharmakovigilanzdaten vermerkt.

Zur Wartezeit wurde eine Studie vorgelegt, bei der Hühner in der ersten Lebenswoche mit 500 mg/kg KG und in der dritten Lebenswoche mit 60 mg/kg KG behandelt wurden. Die Depletion wurde nur nach der zweiten Phase verfolgt. Die vorgeschlagene Wartezeit von 5 Tagen wird vom CVMP als ausreichend angesehen, wenn Hühner mit der vorgeschlagenen harmonisierten Dosis von 50 mg/kg KG pro Tag über 7 Tage behandelt werden.

Nach der Gesamtbewertung im Kontext der Harmonisierung eines bereits genehmigten Tierarzneimittels und auf der Grundlage der nachfolgend genannten Erwägungen war der CVMP der Auffassung, dass 50 mg/kg KG über 7 Tage als harmonisierte Dosis für Hühner akzeptiert werden kann:

- Eine Dosis von 50 mg/kg KG wird in den betroffenen SPCs am häufigsten für die „Behandlung“ empfohlen. In einigen anderen SPCs wird die Dosis als Konzentration im Trinkwasser angegeben und beträgt bei einem beträchtlichen Teil der Tiere 50 mg/kg KG.
- In der neu vorgelegten klinischen Wirksamkeitsstudie führte das Tierarzneimittel eindeutig zu einer Verbesserung der klinischen Symptome der CRD und reduzierte das Ausmaß der bakteriellen Invasion. Dies war die einzige verfügbare Studie, in der der Nutzen einer Dosis von 50 mg/kg KG im Kontext einer Behandlung zuverlässig gezeigt wurde, obwohl die Provokation vergleichsweise leicht war (z. B. wurde keinerlei Mortalität beobachtet).
- Hinsichtlich der Resistenz der Zielbakterien gegen die betreffenden Wirkstoffe zeigt sich keine ungünstige Entwicklung im Zeitverlauf und es bestehen keine stärkeren Bedenken als bei anderen, ähnlich angewendeten Wirkstoffen.
- Für den Fall, dass die Zulassung des Tierarzneimittels bei Hühnern zurückgenommen wird, könnte es zu einem vermehrten Einsatz von anderen Wirkstoffen (z. B. Fluorchinolonen) kommen, die als nachteilig für die öffentliche Gesundheit eingeschätzt werden.

Daher kam der CVMP zu der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet CRD bei Hühnern beibehalten, jedoch folgende Anpassungen vorgenommen werden sollten: „Zur Behandlung und Prävention von chronischer Atemwegserkrankung, die von *Mycoplasma gallisepticum* und *E. coli* ausgelöst wird und mit einer niedrigen Mortalitätsrate einhergeht. Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.“

## Nutzen-Risiko-Bewertung

### Einführung

Diese Nutzen-Risiko-Bewertung wird im Kontext von Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG durchgeführt und hat im Rahmen dieses Verfahrens den Zweck, eine Harmonisierung der Zulassungsbedingungen für das Tierarzneimittel Linco-Spectin 100 (und zugehörige Bezeichnungen) innerhalb der EU zu erreichen. Die Befassung führt zu einer vollständigen Harmonisierung der Produktinformationen. Diese Bewertung konzentriert sich auf Aspekte im Zusammenhang mit der Harmonisierung, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen könnten.

Linco-Spectin 100 (und zugehörige Bezeichnungen) ist ein Pulver zur Anwendung im Trinkwasser, das die Wirkstoffe Lincomycin (222 mg/g) und Spectinomycin (444,7 mg/g) enthält. Es ist in 24 EU-Mitgliedstaaten zugelassen. Die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde im Jahr 1972 erteilt.

## **Nutzenabwägung**

### **Direkter Nutzen**

#### Schweine

Das Tierarzneimittel wird in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten (Dysenterie und proliferative Enteropathie bei Schweinen) seit mehreren Jahrzehnten in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten eingesetzt, und zwar auf der Grundlage der komplementären Aktivitätsspektren von Lincomycin und Spectinomycin auf die primären Pathogene *B. hyodysenteriae* und *L. intracellularis* und auf möglicherweise assoziierte enterische Pathogene wie *E. coli*.

Die klinische Wirksamkeit gegen Schweinedysenterie bei einem Dosisregime, das dem empfohlenen harmonisierten Regime von 10 mg/kg KG über 7 Tage nahe kommt, wird durch ältere Labor- und Feldstudien belegt, obwohl diese Studien nicht GLP- oder GCP-konform durchgeführt und die klinischen und bakteriologischen Einschlusskriterien in den Studienberichten nicht durchwegs klar definiert wurden. Es wurde gezeigt, dass Lincomycin und Spectinomycin in Kombination wirksamer sind als die beiden Einzelwirkstoffe für sich genommen.

Die klinische Wirksamkeit gegen proliferative Enteropathie wird durch eine GLP-konforme Laborstudie und eine GCP-konforme multizentrische Feldstudie belegt, wobei die Tiere in der Laborstudie aber 21 Tage lang behandelt wurden. Es wurde gezeigt, dass die Kombination der Monotherapie mit Monotherapie überlegen war. In der Provokationsstudie schien die Bakterieninfektion ausgemerzt worden zu sein.

Literaturdaten weisen darauf hin, dass die geringere Empfindlichkeit von *B. hyodysenteriae* möglicherweise durch die lokal erreichten hohen Konzentrationen in gewissem Ausmaß überwunden werden kann. Trotz der geringen *In-vitro*-Aktivität der Wirkstoffe gegen *L. intracellularis* ist es vorstellbar, dass die Kombination aufgrund der kombinierten intra- und extrazellulären Aktivität von Lincomycin bzw. Spectinomycin *in vivo* Wirkung zeigt. Des Weiteren könnte die Wirkung durch die von verschiedenen assoziierten enterischen Bakterien im Darm hergestellten Bedingungen beeinflusst werden.

Den Pharmakovigilanzberichten lassen sich keine Hinweise auf mangelnde Wirksamkeit von Linco-Spectin 100 in den empfohlenen harmonisierten Anwendungsgebieten bei Schweinen entnehmen.

#### Hühner

Bei Hühnern ist das Tierarzneimittel bereits in vielen EU-Mitgliedstaaten für die Behandlung von CRD, die durch *Mycoplasma* und/oder *E. coli* verursacht wird, angezeigt. Die häufigste Dosisempfehlung für die Behandlung ist 50 mg/kg KG pro Tag. In einigen wenigen SPCs werden 150 mg/kg KG empfohlen und in einigen weiteren wird nur eine Konzentration in Wasser angegeben, die ungefähr 50 mg/kg KG entspricht.

Obwohl der Wirkmechanismus von oral eingegebenem Spectinomycin auf systemischer Ebene nicht geklärt ist, scheinen sein klinischer Nutzen und der Nutzen der Kombination in verschiedenen älteren Provokationsstudien im Labor belegt worden zu sein. Die bei diesen Studien angewendeten Dosen können jedoch nur geschätzt werden und liegen wahrscheinlich in einem Bereich, der von der harmonisierten Dosis 50 mg/kg KG pro Tag bis mindestens zur höchsten zugelassenen Dosis 150 mg/kg KG pro Tag reicht. Die älteren Feldstudien wurden in einem Kontext systematischer Prophylaxe

durchgeführt, wobei zweiphasige Dosisregime angewendet wurden. Aufgrund ihrer Bedingungen sind diese Studien als Beleg für die vorgeschlagene Dosis von 50 mg/kg KG nicht geeignet.

In einer kürzlich vorgelegten GCP-konformen Provokationsstudie wurde das Tierarzneimittel in einer Dosierung von 50 mg/kg KG pro Tag über 7 Tage angewendet und reduzierte nach einer experimentellen Infektion von Hühnern mit *E. coli* und/oder *M. gallisepticum* effektiv die damit verbundenen klinischen Zeichen und Läsionen sowie die Re-Isolationsrate der Bakterien. Allerdings war die bakterielle Re-Isolationsrate hoch, die Reduktion im Fall von *E. coli* statistisch nicht signifikant und die MHK-Werte der infektiösen Stämme lagen im Vergleich zu denen der meisten Feldstämme niedrig. Diese Studie bildete den einzigen formellen Beleg des Nutzens einer Dosis von 50 mg/kg KG, wobei die resultierende Provokation nur leicht bis mittelschwer war und keinerlei Mortalität beobachtet wurde.

Den Pharmakovigilanzberichten lassen sich keine Hinweise auf mangelnde Wirksamkeit von Linco-Spectin 100 in dem vorgeschlagenen harmonisierten Anwendungsgebiet bei Hühnern entnehmen.

### **Indirekter Nutzen**

Insbesondere im Fall von Atemwegserkrankungen bei Hühnern dürfte die Verfügbarkeit von Linco-Spectin 100 den Einsatz von anderen Antibiotika wie z. B. Fluorchinolonen begrenzen, denen eine größere Bedeutung für die Gesundheit von Mensch und Tier zugeschrieben wird.

### **Risikobewertung**

Da die vom CVMP empfohlenen Dosisregime nicht erhöht und die Anwendungsgebiete im Vergleich zu den in den meisten SPCs aufgeführten nicht erweitert worden sind, ergeben sich durch die Bewertung der Verträglichkeit bei den Zieltierarten keine neuen Aspekte. Ältere Verträglichkeitsstudien liegen für Schweine, Hühner und Truthühner vor. Die Verträglichkeit wird in den harmonisierten Texten der SPC-Abschnitte 4.5 (i) Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren, 4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere) und 4.10 Überdosierung weiterhin adäquat widerspiegelt.

Des Weiteren ergibt sich, da die Dosisregime und die Anwendungsgebiete nicht erweitert wurden, im Zusammenhang mit der Bewertung der Sicherheit für den Anwender keine Änderung.

Die Sicherheit der Verbraucher ist durch die empfohlenen harmonisierten Wartezeiten von 0 Tagen bei Schweinen und 5 Tagen bei Hühnern weiterhin gewährleistet.

Die empfohlenen harmonisierten Dosisregime führen nicht zu einer erhöhten Exposition der Umwelt gegenüber den Wirkstoffen.

Eine mögliche, durch die Anwendung von Lincomycin bei Tieren verursachte Resistenz könnte die Tiergesundheit beeinflussen, u. a. durch Kreuzresistenz gegen Makrolide. Eine Resistenz von tierpathogenen Keimen gegen Makrolide und Lincosamide hat sich in der Tat entwickelt und kommt bei manchen Spezies häufig vor. Nahezu alle Isolate von *Brachyspira hyodysenteriae* sind resistent, zumindest was die *In-vitro*-Suszeptibilität der Wildtypen angeht. Daher kann es, auch wenn die vorgelegten Literaturdaten nicht auf eine Entwicklung im Zeitverlauf hindeuten, nicht ausgeschlossen werden, dass die in den älteren klinischen Studien erhaltenen Ergebnisse, die während der Entwicklung des Tierarzneimittels durchgeführt wurden, die klinische Wirksamkeit bei heutigen Ausbrüchen der Schweinedysenterie nicht korrekt widerspiegeln.

Obwohl dieses Risiko nicht eindeutig bewertet wurde, liegt ein Einfluss auf die menschliche Gesundheit durch Kreuzresistenz gegen Clindamycin und andere Substanzen aus der Gruppe der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine (MLS-Gruppe) im Bereich des Möglichen. Bakterien, die einerseits Menschen, andererseits Tiere kolonisieren, weisen die gleichen Resistenzdeterminanten auf. Resistenzen können ein unmittelbares Problem sein, wenn sie Zoonoseerreger wie *Campylobacter* und *Enterococcus* betreffen oder wenn sie mittels mobiler genetischer Elemente horizontal auf menschliche

Pathogene übertragen werden können. MLS-Antibiotika werden von der WHO (AGISAR, 2009)<sup>3</sup> zu den Antibiotika gezählt, die von entscheidender Bedeutung für die Behandlung bestimmter Zoonosen beim Menschen sind (wie z. B. Infektionen mit *Campylobacter*).

### **Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung**

Das mögliche Risiko der Resistenzentwicklung, das die Wirksamkeit eines Arzneimittels und die Gesundheit von Mensch und Tier insgesamt beeinflussen könnte, wird begrenzt durch:

- die Beschränkung der Anwendungsgebiete auf diejenigen, für die es adäquate Wirksamkeitsdaten gibt;
- die Streichung aller Empfehlungen für eine prophylaktische Anwendung;
- die Aufnahme von Informationen über den Resistenzstatus und Warnhinweisen in Bezug auf eine vorsichtige Anwendung im Hinblick auf Resistenzen in die SPC-Abschnitte 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart, 4.5 (i) Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

### **Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses**

Auf Grundlage der Bewertung der verfügbaren Daten kam der CVMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Zieltierart Schwein weiterhin positiv ist. Die möglichen Auswirkungen der hohen *In-vitro*-Resistenzrate bei *B. hyodysenteriae* auf die klinische Wirksamkeit wurde in den aktuellen klinischen Studien nicht untersucht. Im Kontext dieses Befassungsverfahrens gemäß Artikel 34 jedoch, das auf die Harmonisierung der Zulassungsbedingungen eines bereits zugelassenen Tierarzneimittels abzielt, war der CVMP der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet auf dieser Grundlage nicht gestrichen werden sollte.

Um die Tatsache widerzuspiegeln, dass bei der einzigen Studie, in der formell die Wirksamkeit einer Dosis von 50 mg/kg KG bei CRD gezeigt wurde, die Provokation leicht bis mittelschwer war und keinerlei Mortalität auftrat, wird bei Hühnern folgende Änderung des Anwendungsgebietes empfohlen:

„Zur Behandlung und Prävention von chronischer Atemwegserkrankung, die von *Mycoplasma gallisepticum* und *E. coli* ausgelöst wird und mit einer niedrigen Mortalitätsrate einhergeht.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.“

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels bei der Anwendung bei Schweinen und Hühnern wurde vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen in der Produktinformation (siehe Anhang III) als positiv eingestuft.

## **2. Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich des Verfahrens war nach Auffassung des CVMP die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

---

<sup>3</sup> 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](http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1)

- Der CVMP berücksichtigte die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und prüfte sämtliche eingereichten Daten –

empfohl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Linco-Spectin 100 und zugehörigen Bezeichnungen wie in Anhang I dargelegt für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

## **Anhang III**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage**

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 222 mg/g + 444,7 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Arzneilich wirksame Bestandteile

|                                         |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid) | 222 mg / g  |
| Spectinomycin (als Spectinomycinsulfat) | 444,7 mg/ g |

### Sonstige Bestandteile

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Zieltierart(en)

Schweine, Hühner.

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

#### Schweine:

Zur Therapie und Metaphylaxe der Schweinedysenterie, hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*, und zur Therapie und Metaphylaxe der proliferativen Enteropathie der Schweine (Ileitis), verursacht durch *Lawsonia intracellularis* und Dysenteriebegleitflora (*E. coli*). Das Vorkommen der Erkrankung im Betrieb muss vor Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Hühner: Metaphylaxe und Therapie chronischer Erkrankungen der Atemwege (CRD) mit geringer Mortalitätsrate, verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* und *Escherichia coli*.

Das Vorkommen der Erkrankung im Betrieb muss vor Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder den Hilfsstoffen.  
Nicht anwenden bei Leberfunktionsstörungen.

Verhindern Sie den Zugang zu Lincomycin-mediziertem Futter und Trinkwasser bei Kaninchen, Nagern (z. B. Chinchillas, Hamstern, Meerschweinchen), Pferden und ruminierenden Tieren. Die Aufnahme des Tierarzneimittels kann bei diesen Tierarten zu schweren, gastrointestinalen Störungen führen.

Nicht bei Legehennen anwenden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise

Bei *E. coli* zeigt ein erheblicher Teil der Stämme eine hohe MHK (minimale Hemmstoffkonzentration) gegenüber der Lincomycin-Spectinomycin-Kombination und könnte daher klinisch resistent sein, auch wenn kein Schwellenwert definiert wurde. Aus technischen Gründen ist die *in vitro*-Empfindlichkeit von *L. intracellularis* schwer nachzuweisen. Daten zur Resistenz dieser Bakterienspezies gegen Lincomycin-Spectinomycin fehlen.

#### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Lincomycinresistenz ist bei *B. hyodysenteriae* weit verbreitet und kann zum Versagen der Behandlung führen.

Entsprechend der Regeln guter klinischer Praxis sollte die Behandlung auf Ergebnissen von Empfindlichkeitstests der von erkrankten Tieren isolierten Erreger beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie unter Berücksichtigung lokaler (regionaler, bestandsspezifischer) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Krankheitserreger erfolgen. Eine von der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann das Risiko der Entwicklung und Selektion resistenter Bakterien steigern und die Wirksamkeit der Therapie mit Makroliden auf Grund potentieller Kreuzresistenzen reduzieren.

Die orale Anwendung Lincomycin-haltiger Präparate ist nur bei Schweinen und Hühnern indiziert. Verhindern Sie den Zugang anderer Tierarten zu mediziertem Wasser. Lincomycin kann schwere gastrointestinale Störungen bei anderen Tierarten hervorrufen.

Die wiederholte oder längere Anwendung des Tierarzneimittels sollte durch Verbesserung des Betriebsmanagements und der Desinfektionspraxis vermieden werden.

Wenn nach fünf Tagen keine Besserung eintritt, sollte die Diagnose einer Überprüfung unterzogen werden.

Kranke Tiere haben einen reduzierten Appetit und ein verändertes Trinkverhalten, und schwer erkrankte Tiere müssen eventuell parenteral behandelt werden.

Das Pulver ist nur zur Verabreichung über das Trinkwasser bestimmt und sollte vor Gebrauch aufgelöst werden.

##### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lincomycin, Spectinomycin oder Sojabohnenmahlungen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Vorsicht ist geboten, um Staubentwicklung oder -inhalation zu vermeiden. Der Kontakt mit Haut und Schleimhäuten sollte vermieden werden.

Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus Staubschutzmaske (jede Einwegmaske entsprechend dem europäischen Standard EN149 oder wiederverwendbare Masken gemäß europäischem Standard EN140 mit einem EN143 Filter), Arbeitshandschuhe und Schutzbrille tragen.

Hände oder nach Hautkontakt exponierte Stelle unverzüglich gründlich mit Wasser und Seife waschen.

Wenn nach Kontakt Symptome wie Hautrötung oder anhaltende Augenreizung auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

#### 4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Es wurden Fälle von Diarrhoe oder weichem Stuhl und/oder Entzündungen der Perianalregion bei gesunden Schweinen zu Beginn der Behandlung beobachtet. Diese Erscheinungen waren innerhalb von fünf bis acht Tagen abgeklungen, ohne die Behandlung abzubrechen.

In seltenen Fällen wurden auch Reizbarkeit/Erregung, Hautrötungen/Pruritus beobachtet.

Allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, sie erfordern ein sofortiges Absetzen des Medikaments und die Einleitung einer symptomatischen Behandlung.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigt Nebenwirkungen während der Behandlung)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

#### **4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

##### Schweine

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Laboruntersuchungen an Hunden und Ratten ergaben keine Hinweise auf reproduktive, fetotoxische oder teratogene Wirkungen von Lincomycin und Spectinomycin.

Lincomycin wird über die Milch ausgeschieden.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

##### Hühner

Nicht bei Legehennen anwenden.

#### **4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen**

Generell sollte das Vermischen mit anderen Tierarzneimitteln vermieden werden.

Die Kombination von Lincosamiden und Makroliden wirkt auf Grund konkurrierender Bindung an ihren Zielrezeptoren antagonistisch. Die Kombination mit Anästhetika kann zu neuromuskulären Blockaden führen.

Nicht gemeinsam mit Kaolin oder Pektinen verabreichen, da sie die Resorption von Lincomycin beeinträchtigen können. Wenn eine Komedikation erforderlich ist, sollten mindestens zwei Stunden zwischen den Einnahmen liegen.

#### **4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

Nur zur Anwendung über das Trinkwasser.

Die Dosierung erfolgt wie folgt:

Schweine: 3,33 mg Lincomycin und 6,67 mg Spectinomycin pro kg KGW pro Tag über 7 Tage. Dies entspricht einer Dosierung von 15 mg Lincospectin-Pulver pro kg KGW pro Tag über 7 Tage.

Hühner: 16,65 mg Lincomycin und 33,35 mg Spectinomycin kg KGW pro Tag über 7 Tage. Dies entspricht einer Dosierung von 75 mg Lincospectin-Pulver pro kg KGW pro Tag über 7 Tage.

Mit der Therapie sollte möglichst bei den ersten Anzeichen der Erkrankung begonnen werden.

Die Einmischrate des Tierarzneimittels im Wasser ist abhängig vom Körpergewicht der Tiere und von ihrem aktuellen täglichen Trinkwasserbedarf.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere und ihr täglicher Wasserverbrauch sind so genau wie möglich zu ermitteln, um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, insbesondere um Unterdosierung zu vermeiden.

Das medikierte Wasser sollte die einzige Trinkwasserquelle während der Behandlung sein. Mediziertes Wasser sollte täglich frisch zubereitet werden. Wasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden getrunken wurde, ist zu entsorgen.

In Krankheitsfällen mit deutlich verringerter Wasseraufnahme muss eine parenterale Behandlung eingeleitet werden.

Die folgenden Angaben dienen der genauen Berechnung der in das Trinkwasser einzumischenden Mengen des Tierarzneimittels:

#### Schweine:

Zur Bestimmung des für 150 g Tierarzneimittel erforderlichen Flüssigkeitsvolumens (in Liter Trinkwasser) verwenden Sie die nachstehende Formel:

$$\text{Volumen (L) für 150 g des TAM} = \frac{10.000 \times [\text{täglicher Trinkwasserbedarf pro Tier (L)}]}{\text{durchschnittliches KGW eines Schweins (kg)}}$$

Hundertfünfzig Gramm des Tierarzneimittels entsprechen einer Tagesdosis für Schweine mit einem Gesamtkörpergewicht von 10.000 kg.

Die durchschnittliche Wasseraufnahme von Schweinen liegt bei 0,15 L/kg KGW pro Tag. Die nachstehende Tabelle zeigt das zur Lösung von 150 g Tierarzneimittel benötigte Wasservolumen in Abhängigkeit vom Wasserbedarf.

| Wasseraufnahme        | 150 g Pulver = 100 g antibiotische Aktivität, gelöst in |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| 0,1 L/kg KGW pro Tag  | 1.000 L Trinkwasser                                     |
| 0,15 L/kg KGW pro Tag | 1.500 L Trinkwasser                                     |
| 0,2 L/kg KGW pro Tag  | 2.000 L Trinkwasser                                     |
| 0,25 L/kg KGW pro Tag | 2.500 L Trinkwasser                                     |

#### Hühner:

Zur Bestimmung des für 150 g Tierarzneimittel erforderlichen Flüssigkeitsvolumens (in Liter Trinkwasser) verwenden Sie die nachstehende Formel:

$$\text{Volumen (L) für 150 g des TAM} = \frac{2.000 \times [\text{täglicher Trinkwasserbedarf pro Tier (L)}]}{\text{durchschnittliches KGW eines Huhns (kg)}}$$

Hundertfünfzig Gramm des Tierarzneimittels entsprechen einer Tagesdosis für Hühner mit einem Gesamtgewicht von 2.000 kg.

### **4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich**

In Fällen von Überdosierung bei Schweinen kann es zu Veränderungen der Kotkonsistenz (weicher Stuhl und/oder Durchfall) kommen.

Bei Hühnern, welche ein Mehrfaches der angegebenen Dosierung erhalten hatten, wurden eine Vergrößerung des Caecums und abnormer Caecuminhalt festgestellt.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen und mit der vorgeschriebenen Dosierung erneut begonnen werden.

### **4.11 Wartezeit(en)**

Schweine: essbares Gewebe: 0 Tage.  
Tiere während der Behandlung nicht für den menschlichen Verzehr schlachten.

Hühner: essbares Gewebe: 5 Tage.  
Nicht bei Legehennen einschließlich Junghennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva: Lincosamid als Antibiotikum zur systemischen Anwendung in Kombinationen, ATCvet-Code: QJ01FF52

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

„Produktbezeichnung (auf nationaler Ebene zu vervollständigen)“ ist eine Kombination der beiden Antibiotika Lincomycin und Spectinomycin mit einem sich ergänzenden Aktivitätsspektrum.

#### Lincomycin

Lincomycin ist ein Lincosamid, welches von *Streptomyces lincolnensis* produziert wird. Es hemmt die Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Bakterienribosomen nahe am Peptidyl-Transferenzentrum und greift durch Hemmung der Bildung der 50S-Untereinheit und Stimulierung der ribosomalen Peptidyl-tRNA-Dissoziation in die Peptidkettenverlängerung ein.

Die antibakterielle Wirksamkeit von Lincomycin richtet sich gegen grampositive Erreger, einige anaerobe gram-negative Bakterien (wie *Brachyspira hyodysenteriae*) und Mykoplasmen. Es hat keine bis geringe Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli*.

Während Lincosamide generell als Bakteriostatika eingestuft werden, hängt ihre Aktivität von der Empfindlichkeit des Erregers und der antibiotischen Konzentration ab. Lincomycin kann bakterizid und bakteriostatisch wirken.

Resistenzen gegenüber Lincomycin beruhen häufig auf Plasmid-Faktoren (*erm* Gene), die Methylasen kodieren, die die ribosomale Bindungsstelle modifizieren und häufig zu Kreuzresistenz gegenüber anderen Antibiotika der MLSB-Gruppe (Makrolide, Lincosamide, Streptogramin B) führen.

Der vorherrschende Resistenzmechanismus bei *Brachyspira hyodysenteriae* und Mykoplasmen ist die Veränderung der Bindungsstelle durch Mutation (chromosomale Resistenz).

Weiterhin wurden Lincomycinresistenzen vermittelt durch Effluxpumpen oder enzymatische Inaktivierungen beschrieben.

Häufig besteht komplette Kreuzresistenz gegenüber Lincomycin und Clindamycin.

Bei *B. hyodysenteriae* kann sich die Resistenz gegenüber Lincomycin leicht entwickeln; die meisten untersuchten Isolate zeichnen sich durch verminderte *in vitro*-Empfindlichkeit aus.

#### Spectinomycin

Spectinomycin ist ein Aminocyclitol-Antibiotikum aus *Streptomyces spectabilis* mit bakteriostatischer Aktivität gegen Mykoplasmen spp. und gegen einige gram-negative Bakterien wie *E. coli*.

Auf welche Weise Spectinomycin bei oraler Gabe trotz schlechter Resorption systemisch wirkt, ist nicht vollständig geklärt; es könnte zum Teil mit einer indirekten Wirkung auf die Darmflora oder mit Wirkungen von Metaboliten zusammenhängen.

In vielen Darmbakterien (wie *E. coli*) entwickelt sich eine hochgradige Resistenz vom “one step mutation“- Typ gegenüber Spectinomycin. Plasmid-vermittelte Resistenz kommt seltener vor.

Bakterienstämme mit chromosomaler Resistenz zeigen keine Kreuzresistenz gegenüber Aminoglykosiden.

In *E. coli* und *Salmonella* spp. sind die MHK-Verteilungen bimodal mit einer erheblichen Anzahl an Stämmen mit hohen MHK-Werten. Letzteres könnte teilweise auf natürlichen (intrinsischen) Unempfindlichkeiten zurückzuführen sein.

*In vitro*-Studien wie auch klinische Wirksamkeitsstudien zeigen, dass die Lincomycin-Spectinomycin-Kombination gegenüber *Lawsonia intracellularis* wirksam ist.

Aus methodischen Gründen ist die *in vitro*-Empfindlichkeit von *L. intracellularis* schwer nachzuweisen. Daher sind Daten zur Resistenzsituation bei den Zieltierarten nicht verfügbar.

## 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

### Lincomycin

Bei Schweinen wird Lincomycin nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Orale Einzelgaben von Lincomycinhydrochlorid in Höhe von 22, 55 und 100 mg/kg KGW führten bei Schweinen zu Dosis-abhängigen Lincomycin-Serumspiegeln, die noch 24-36 Stunden nach der Applikation nachweisbar waren. Serumspitzenspiegel wurden vier Stunden nach der Verabreichung gemessen. Ähnliche Resultate wurden nach einmaliger oraler Gabe von 4,4 und 11,0 mg/kg KGW in Schweinen erzielt. Eine Einmaldosis von 10 mg/kg KGW oral wurde zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit verabreicht. Die orale Absorptionsrate lag bei  $53\% \pm 19\%$ .

Bei Schweinen führten orale Behandlungen mit 22 mg Lincomycin pro kg KGW an drei Tagen nicht zur Akkumulierung des Wirkstoffs. Vierundzwanzig Stunden nach der letzten Verabreichung konnten keine Serumspiegel des Antibiotikums nachgewiesen werden.

Pharmakokinetische Studien bei Schweinen zeigen, dass Lincomycin nach intravenöser, intramuskulärer und oraler Verabreichung bioverfügbar ist. Der Durchschnitt der Eliminationshalbwertszeiten liegt bei diesen Anwendungsarten beim Schwein bei 2,82 Stunden.

Bei Hühnern, welche mit *“Produktbezeichnung (auf nationaler Ebene zu vervollständigen)”* über das Trinkwasser mit einer Dosierung von 50 mg/kg KGW (im Verhältnis 1 Teil Lincomycin : 2 Teile Spectinomycin) an sieben aufeinander folgenden Tagen behandelt wurden, betrug die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max}$  0,0631 µg/ml. Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  $t_{\max}$  lag bei vier Stunden nach der erstmaligen Gabe des medikierten Trinkwassers.

### Spectinomycin

Studien in verschiedenen Tierarten haben gezeigt, dass Spectinomycin nur begrenzt nach oraler Gabe aus dem Darm resorbiert wird (weniger als 4-7 %). Spectinomycin wird kaum an Proteine gebunden. Die Fettlöslichkeit ist gering.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat  
Lactose

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis : *“auf nationaler Ebene zu vervollständigen”*  
Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden  
Mediziertes Trinkwasser, das innerhalb von 24 Stunden nicht aufgebraucht wird, muss entsorgt werden.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern. Trocken lagern.

### 6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

HDPE-Dosen mit LPDE-Deckel (150 g und 1,5 kg; 4,5 kg).  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

#### **7. ZULASSUNGSINHABER**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

#### **10. STAND DER INFORMATION**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

#### **VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. KENNZEICHNUNG**

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

HDPE-Dosen zu 150 g und 1,5 kg; 4,5 kg

### 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 222 mg/g + 444,7 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner  
Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid) und Spectinomycin (als Spectinomycinsulfat)

### 2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

|                                         |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid) | 222 mg / g  |
| Spectinomycin (als Spectinomycinsulfat) | 444,7 mg/ g |

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser

### 4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

150 g  
1,5 kg  
4,5 kg

### 5. ZIELTIERART(EN)

Schweine, Hühner.

### 6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

### 7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

### 8. WARTEZEIT

Wartezeit:

Schweine: essbares Gewebe: 0 Tage.

Hühner: essbares Gewebe: 5 Tage

Nicht bei Legehennen einschließlich Junghennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Tiere während der Behandlung nicht für den menschlichen Verzehr schlachten.

**9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH**

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

**10. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

Mediziertes Trinkwasser, das innerhalb von 24 Stunden nicht aufgebraucht wird, muss entsorgt werden.

**11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN**

Nicht über 25°C lagern. Trocken lagern.

**12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH**

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

**13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND**

Für Tiere. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

**14. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN"**

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

**15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

**16. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

**17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS**

*Ch.-B. {Nummer}*

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION FÜR

< Phantasiebezeichnung> 222 mg/g + 444,7 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner

### 1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber :

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

*Auf nationaler Ebene zu vervollständigen*

### 2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

< Phantasiebezeichnung> 222 mg/g + 444,7 mg/g – Pulver, zur Verabreichung über das Trinkwasser für Schweine und Hühner

### 3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

#### Arzneilich wirksame Bestandteile

|                                         |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid) | 222 mg / g  |
| Spectinomycin (als Spectinomycinsulfat) | 444,7 mg/ g |

#### Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat, Lactose

### 4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

#### Schweine:

Zur Therapie und Metaphylaxe der Schweinedysenterie, hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*, und zur Therapie und Metaphylaxe der proliferativen Enteropathie der Schweine (Ileitis), verursacht durch *Lawsonia intracellularis* und Dysenteriebegleitflora (*E. coli*). Das Vorkommen der Erkrankung im Betrieb muss vor Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Hühner: Metaphylaxe und Therapie chronischer Erkrankungen der Atemwege (CRD) mit geringer Mortalitätsrate, verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* und *Escherichia coli*.

Das Vorkommen der Erkrankung im Betrieb muss vor Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

### 5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder den Hilfsstoffen.  
Nicht anwenden bei Leberfunktionsstörungen.

Verhindern Sie den Zugang zu Lincomycin-medikiertem Futter und Trinkwasser bei Kaninchen, Nagern (z. B. Chinchillas, Hamstern, Meerschweinchen), Pferden und ruminierenden Tieren. Die

Aufnahme des Tierarzneimittels kann bei diesen Tierarten zu schweren, gastrointestinalen Störungen führen.

Nicht bei Legehennen anwenden.

## **6. NEBENWIRKUNGEN**

Es wurden Fälle von Diarrhoe oder weichem Stuhl und/oder Entzündungen der Anal- und Vulvagegend bei gesunden Schweinen zu Beginn der Behandlung beobachtet. Diese Erscheinungen waren innerhalb von fünf bis acht Tagen abgeklungen, ohne die Behandlung abubrechen.

In seltenen Fällen wurden auch Reizbarkeit/Erregung, Hautrötungen/Pruritus beobachtet.

Allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, sie erfordern ein sofortiges Absetzen des Medikaments und die Einleitung einer symptomatischen Behandlung.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigt Nebenwirkungen während der Behandlung)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Tier feststellen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

## **7. ZIELTIERART(EN)**

Schweine, Hühner.

## **8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG**

Nur zur Anwendung über das Trinkwasser.

Die Dosierung erfolgt wie folgt:

Schweine: 3,33 mg Lincomycin und 6,67 mg Spectinomycin pro kg KGW pro Tag über 7 Tage. Dies entspricht einer Dosierung von 15 mg Lincospectin-Pulver pro kg KGW pro Tag über 7 Tage.

Hühner: 16,65 mg Lincomycin und 33,35 mg Spectinomycin kg KGW pro Tag über 7 Tage. Dies entspricht einer Dosierung von 75 mg Lincospectin-Pulver pro kg KGW pro Tag über 7 Tage.

Mit der Therapie sollte möglichst bei den ersten Anzeichen der Erkrankung begonnen werden.

Die Einmischrate des Tierarzneimittels im Wasser ist abhängig vom Körpergewicht der Tiere und von ihrem aktuellen täglichen Trinkwasserbedarf.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere und ihr täglicher Wasserverbrauch sind so genau wie möglich zu ermitteln, um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, insbesondere um Unterdosierung zu vermeiden.

Das medikierte Wasser sollte die einzige Trinkwasserquelle während der Behandlung sein. Mediziertes Wasser, sollte täglich frisch zubereitet werden. Wasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden getrunken wurde, ist zu entsorgen.

In Krankheitsfällen mit deutlich verringerter Wasseraufnahme muss eine parenterale Behandlung eingeleitet werden.

Die folgenden Angaben dienen der genauen Berechnung der in das Trinkwasser einzumischenden Mengen des Tierarzneimittels:

#### Schweine:

Zur Bestimmung des für 150 g Tierarzneimittel (TAM) erforderlichen Flüssigkeitsvolumens (in Liter Trinkwasser) verwenden Sie die nachstehende Formel:

$$\text{Volumen (L) für 150 g TAM} = \frac{10.000 \times [\text{täglicher Trinkwasserbedarf pro Tier (L)}]}{\text{durchschnittliches KGW eines Schweins (kg)}}$$

Hundertfünfzig Gramm des Tierarzneimittels entsprechen einer Tagesdosis für Schweine mit einem Gesamtkörpergewicht von 10.000 kg.

Die durchschnittliche Wasseraufnahme von Schweinen liegt bei 0,15 L/kg KGW pro Tag. Die nachstehende Tabelle zeigt das zur Lösung von 150 g Tierarzneimittel benötigte Wasservolumen in Abhängigkeit vom Wasserbedarf.

| Wasseraufnahme        | 150 g Pulver = 100 g antibiotische Aktivität, gelöst in ..... |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------|
| 0,1 L/kg KGW pro Tag  | 1.000 L Trinkwasser                                           |
| 0,15 L/kg KGW pro Tag | 1.500 L Trinkwasser                                           |
| 0,2 L/kg KGW pro Tag  | 2.000 L Trinkwasser                                           |
| 0,25 L/kg KGW pro Tag | 2.500 L Trinkwasser                                           |

#### Hühner:

Zur Bestimmung des für 150 g Tierarzneimittel (TAM) erforderlichen Flüssigkeitsvolumens (in Liter Trinkwasser) verwenden Sie die nachstehende Formel:

$$\text{Volumen (L) für 150 g TAM} = \frac{2.000 \times [\text{täglicher Trinkwasserbedarf pro Tier (L)}]}{\text{durchschnittliches KGW eines Huhns (kg)}}$$

Hundertfünfzig Gramm Tierarzneimittel entsprechen einer Tagesdosis für Hühner mit einem Gesamtgewicht von 2.000 kg.

## **9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG**

Das Pulver ist nur zur Anwendung über das Trinkwasser bestimmt und muss darin gelöst werden. Das medikierte Wasser sollte die einzige Trinkwasserquelle während der Behandlung sein. Medikiertes Wasser sollte täglich frisch zubereitet werden; Wasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden getrunken wurde, ist zu entsorgen.

Eine wiederholte oder längere Anwendung des Tierarzneimittels sollte durch Verbesserung des Betriebsmanagements und der Desinfektionspraxis vermieden werden.

Das Tierarzneimittel sollte nur nach Bestimmung der Erregerempfindlichkeit angewendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie unter Berücksichtigung lokaler (regional, tierbestandsspezifisch) epidemiologischer Informationen über die Empfindlichkeit der Erregerstämme erfolgen.

Eine von der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz resistenter Bakterien und die Abnahme des Therapieerfolges mit Antibiotika derselben oder verwandten Klassen auf Grund potentieller Kreuzresistenzen fördern.

Wenn nach fünf Tagen keine Besserung eintritt, sollte die Diagnose einer Überprüfung unterzogen werden.

## 10. WARTEZEIT

Schweine: essbares Gewebe: 0 Tage.

Tiere während der Behandlung nicht für den menschlichen Verzehr schlachten.

Hühner: essbares Gewebe: 5 Tage

Nicht bei Legehennen einschließlich Junghennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

## 11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht über 25°C lagern. Trocken lagern.

Medikiertes Trinkwasser, das innerhalb von 24 Stunden nicht aufgebraucht wird, muss entsorgt werden.

Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

## 12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Lincomycinresistenz ist bei *B. hyodysenteriae* weit verbreitet und kann zum Versagen der Behandlung führen.

Entsprechend der Regeln guter klinischer Praxis sollte die Behandlung auf Ergebnissen von Empfindlichkeitstests der von erkrankten Tieren isolierten Erreger beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie unter Berücksichtigung lokaler (regionaler, bestandsspezifischer) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Krankheitserreger erfolgen.

Eine von der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann das Risiko einer Entwicklung und Selektion resistenter Bakterien steigern und die Wirksamkeit der Therapie mit Makroliden auf Grund potentieller Kreuzresistenzen reduzieren. Bei *E. coli* zeigt ein erheblicher Teil der Stämme eine hohe MHK (minimale Hemmstoffkonzentration) gegenüber der Lincomycin-Spectinomycin-Kombination und könnte daher klinisch resistent sein, auch wenn kein Schwellenwert definiert wurde.

Auf Grund technischer Einschränkungen ist die *in vitro*-Empfindlichkeit von *L. intracellularis* schwer nachzuweisen. Daten zur Resistenz dieser Bakterienspezies gegen Lincomycin-Spectinomycin fehlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die orale Anwendung Lincomycin-haltiger Präparate ist nur bei Schweinen und Hühnern indiziert. Andere Tierarten dürfen keinen Zugang zu medikiertem Wasser haben. Lincomycin kann schwere gastrointestinale Störungen bei anderen Tierarten hervorrufen.

Die wiederholte oder längere Anwendung des Tierarzneimittels sollte durch Verbesserung des Betriebsmanagements und der Desinfektionspraxis vermieden werden.

Wenn nach fünf Tagen keine Besserung eintritt, sollte die Diagnose einer Überprüfung unterzogen werden.

Kranke Tiere haben einen verminderten Appetit und ein verändertes Trinkverhalten, und schwer erkrankte Tiere müssen gegebenenfalls parenteral behandelt werden.

Das Pulver ist nur zur Anwendung über das Trinkwasser bestimmt und muss darin gelöst werden; es darf nicht direkt appliziert werden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lincomycin, Spectinomycin oder Sojabohnenmahlungen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Vorsicht ist geboten, um Staubentwicklung oder –inhalation zu vermeiden. Der Kontakt mit Haut und Schleimhäuten sollte vermieden werden.

Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus Staubschutzmaske (jede Einwegmaske entsprechend dem europäischen Standard EN149 oder wieder verwendbare Masken gemäß europäischem Standard EN140 mit einem EN143 Filter), Arbeitshandschuhe und Schutzbrille tragen.

Hände oder nach Hautkontakt exponierte Stelle unverzüglich gründlich mit Wasser und Seife waschen.

Wenn Symptome wie Hautrötung oder anhaltende Augenreizung nach Kontakt auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

#### Trächtigkeit und Laktation:

##### Schweine

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Laboruntersuchungen an Hunden und Ratten ergaben keine Hinweise auf reproduktive, fetotoxische oder teratogene Wirkungen von Lincomycin und Spectinomycin.

Lincomycin wird über die Milch ausgeschieden.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

##### Legeperiode:Hühner

Nicht bei Legehennen anwenden.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Generell sollte das Vermischen mit anderen Tierarzneimitteln vermieden werden.

Die Kombination von Lincosamiden und Makroliden wirkt auf Grund konkurrierender Bindung an den Zielrezeptoren antagonistisch. Die Kombination mit Anästhetika kann zu neuromuskulären Blockaden führen.

Nicht zusammen mit Kaolin oder Pektinen verabreichen, da sie die Resorption von Lincomycin beeinträchtigen können. Wenn eine Komedikation erforderlich ist, sollten mindestens zwei Stunden zwischen den Einnahmen liegen.

#### Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

In Fällen von Überdosierung bei Schweinen kann es zu Veränderungen der Kotkonsistenz (weicher Stuhl und/oder Durchfall) kommen.

Bei Hühnern, welche ein Mehrfaches der angegebenen Dosierung erhalten hatten, wurden eine Vergrößerung des Caecums und abnormer Caecuminhalt festgestellt.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen und mit der vorgeschriebenen Dosierung erneut begonnen werden.

#### Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

### **13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH**

Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

## 14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Auf nationaler Ebene zu vervollständigen

## 15. WEITERE ANGABEN

### Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Lincomycin

Lincomycin ist ein Lincosamid, welches von *Streptomyces lincolnensis* produziert wird. Es hemmt die Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Bakterienribosomen nahe am Peptidyl-Transferenzentrum und greift durch Hemmung der Bildung der 50S-Untereinheit und Stimulierung der ribosomalen Peptidyl-tRNA-Dissoziation in die Peptidkettenverlängerung ein.

Die antibakterielle Wirksamkeit von Lincomycin richtet sich gegen grampositive Erreger, einige anaerobe gram-negative Bakterien (wie *Brachyspira hyodysenteriae*) und Mykoplasmen. Es hat keine bis geringe Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli*.

Während Lincosamide generell als Bakteriostatika eingestuft werden, hängt ihre Aktivität von der Empfindlichkeit des Erregers und der antibiotischen Konzentration ab. Lincomycin kann bakterizid und bakteriostatisch wirken.

Resistenzen gegenüber Lincomycin beruhen häufig auf Plasmid-Faktoren (*erm* Gene), die Methylasen kodieren, die die ribosomale Bindungsstelle modifizieren und häufig zu Kreuzresistenz gegenüber anderen Antibiotika der MLSB-Gruppe (Makrolide, Lincosamide, Streptogramin B) führen.

Der vorherrschende Resistenzmechanismus bei *Brachyspira hyodysenteriae* und Mykoplasmen ist die Veränderung der Bindungsstelle durch Mutation (chromosomale Resistenz).

Weiterhin wurden Lincomycinresistenzen vermittelt durch Effluxpumpen oder enzymatische Inaktivierungen beschrieben.

Häufig besteht komplette Kreuzresistenz gegenüber Lincomycin und Clindamycin.

Bei *B. hyodysenteriae* kann sich die Resistenz gegenüber Lincomycin leicht entwickeln; die meisten untersuchten Isolate zeichnen sich durch verminderte *in vitro*-Empfindlichkeit aus.

#### Spectinomycin

Spectinomycin ist ein Aminocyclitol-Antibiotikum aus *Streptomyces spectabilis* mit bakteriostatischer Aktivität gegen Mykoplasmen spp. und gegen einige gram-negative Bakterien wie *E. coli*.

Auf welche Weise Spectinomycin bei oraler Gabe trotz schlechter Resorption systemisch wirkt, ist nicht vollständig geklärt; es könnte zum Teil mit einer indirekten Wirkung auf die Darmflora oder mit Wirkungen von Metaboliten zusammenhängen.

In vielen Darmbakterien (wie *E. coli*) entwickelt sich eine hochgradige Resistenz vom "one step mutation"-Typ gegenüber Spectinomycin. Plasmid-vermittelte Resistenz kommt seltener vor.

Bakterienstämme mit chromosomaler Resistenz zeigen keine Kreuzresistenz gegenüber Aminoglykosiden.

In *E. coli* und *Salmonella* spp. sind die MHK-Verteilungen bimodal mit einer erheblichen Anzahl an Stämmen mit hohen MHK-Werten. Letzteres könnte teilweise auf natürlichen (intrinsischen) Unempfindlichkeiten zurückzuführen sein.

*In vitro*-Studien wie auch klinische Wirksamkeitsstudien zeigen, dass die Lincomycin-Spectinomycin-Kombination gegenüber *Lawsonia intracellularis* wirksam ist.

Aus methodischen Gründen ist die *in vitro*-Empfindlichkeit von *L. intracellularis* schwer nachzuweisen. Daher sind Daten zur Resistenzsituation bei den Zieltierarten nicht verfügbar.

### Angaben zur Pharmakokinetik

#### Lincomycin

Bei Schweinen wird Lincomycin nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Orale Einzelgaben von Lincomycinhydrochlorid in Höhe von 22, 55 und 100 mg/kg KGW führten bei Schweinen zu Dosis-abhängigen Lincomycin-Serumspiegeln, die noch 24-36 Stunden nach der Applikation nachweisbar waren. Serumspitzenspiegel wurden vier Stunden nach der Verabreichung gemessen. Ähnliche Resultate wurden nach einmaliger oraler Gabe von 4,4 und 11,0 mg/kg KGW in Schweinen erzielt.

Eine Einmaldosis von 10 mg/kg KGW oral wurde zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit verabreicht. Die orale Absorptionsrate lag bei  $53\% \pm 19\%$ .

Bei Schweinen führten orale Behandlungen mit 22 mg Lincomycin pro kg KGW an drei Tagen nicht zur Akkumulierung des Wirkstoffs. Vierundzwanzig Stunden nach der letzten Verabreichung konnten keine Serumspiegel des Antibiotikums nachgewiesen werden.

Pharmakokinetische Studien bei Schweinen zeigen, dass Lincomycin nach intravenöser, intramuskulärer und oraler Verabreichung bioverfügbar ist. Der Durchschnitt der Eliminationshalbwertszeiten liegt bei diesen Anwendungsarten beim Schwein bei 2,82 Stunden. Bei Hühnern, welche mit *“Produktbezeichnung (auf nationaler Ebene zu vervollständigen)”* über das Trinkwasser mit einer Dosierung von 50 mg/kg KGW (im Verhältnis 1 Teil Lincomycin : 2 Teile Spectinomycin) an sieben aufeinander folgenden Tagen behandelt wurden, betrug die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max}$  0,0631 µg/ml. Der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  $t_{\max}$  lag bei vier Stunden nach der erstmaligen Gabe des medikierten Trinkwassers.

#### Spectinomycin

Studien in verschiedenen Tierarten haben gezeigt, dass Spectinomycin nur begrenzt nach oraler Gabe aus dem Darm resorbiert wird (weniger als 4-7 %). Spectinomycin wird kaum an Proteine gebunden. Die Fettlöslichkeit ist gering.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.