Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Tierart, Art der Anwendung, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycin (als Lincomycin hydrochlorid)	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine, Hühner	Oral
Dänemark	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycin hydrochlorid	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine	Oral
Frankreich	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycin hydrochlorid	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine, Hühner	Oral
Deutschland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycin hydrochlorid	470,6 mg Lincomycin HCl/g (entspricht 400 mg Lincomycin/g)	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine	Oral
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochlorid	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine, Hühner	Zur Anwendung im Trinkwasser.
Irland	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycin hydrochlorid	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine	Zur Anwendung im Trinkwasser.
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzenia roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomycin (als Lincomycin hydrochlorid)	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine, Hühner	Zur Anwendung im Trinkwasser.

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycin	400 mg/g	Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung	Schweine	Zur Anwendung im Trinkwasser.

Anhang II

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

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Lincocin und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Lincocin ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben, das 400 mg Lincomycin pro Gramm des Tierarzneimittels enthält. Der Wirkstoff Lincomycin ist ein aus *Streptomyces lincolnensis* gewonnenes Lincosamidantibiotikum. Es ist bakteriostatisch und hauptsächlich gegen grampositive (sowohl aerobe als auch anaerobe) Bakterien, gramnegative anaerobe Bakterien und Mykoplasmen wirksam.

Am 5. Juli 2016 richtete die Europäische Kommission eine Mitteilung über eine Befassung gemäß Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG zu Lincocin und zugehörige Bezeichnungen an die Europäische Arzneimittel-Agentur. Die Europäische Kommission verwies die Angelegenheit aufgrund voneinander abweichender nationaler Entscheidungen der Mitgliedstaaten (EU/EWR) und der daraus resultierenden Diskrepanzen in der Produktinformation für Lincocin und zugehörige Bezeichnungen (nachfolgend Lincocin genannt).

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

- Zieltierart(en)
- Anwendungsgebiete
- Dosierung
- Wartezeiten.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Schweine

Es lag bereits eine Zulassung für Schweine als Zieltierart für alle Tierarzneimittel, die von diesem Befassungsverfahren betroffen sind, vor. Hinsichtlich der Indikation zur Behandlung und Metaphylaxe der Schweinedysenterie, hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae* und/oder andere Bakterien, die gegenüber Lincomycin empfindlich sind, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) aus mehreren Studien (einschließlich aktueller eigener Studien, die im Jahr 2016 durchgeführt wurden), klinischen Prüfungen und Studien aus der wissenschaftlichen Literatur vor. Auch wenn keine standardisierte Methode zur Bestimmung der MHK-Werte für Antibiotika gegen *B. hyodysenteriae* existiert, war offensichtlich, dass die Mehrheit der Isolate im Hinblick auf die In-vitro-Empfindlichkeitsdaten außerhalb der offensichtlichen Wildtyp-Population liegt. Aus den vorgelegten klinischen Daten ging hervor, dass Lincocin bei der Behandlung der durch *B. hyodysenteriae* verursachten Schweinedysenterie wirksam war; allerdings wurden die entsprechenden Studien im Zeitraum 1977-1993 durchgeführt und die MHK-Werte der Isolate wurden in der Mehrzahl der eingereichten klinischen Studien nicht bestimmt. Daher stellt die hohe In-vitro-Resistenzrate bei *B. hyodysenteriae* eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit von Lincocin dar. Darüber hinaus kam der CVMP in einem aktuellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für alle Tierarzneimittel, die eine Kombination aus Lincomycin und

Spectinomycin zur oralen Verabreichung an Schweine oder Geflügel enthalten (EMA/V/A/110)¹, zu dem Schluss, dass Indikationen in Bezug auf die durch *B. hyodysenteriae* verursachte Schweinedysenterie nicht ausreichend gestützt werden und aus der Produktinformation gestrichen werden sollten. Da die Schlussfolgerungen des vorgenannten Befassungsverfahrens (EMA/V/A/110) auf das laufende Verfahren extrapoliert werden können, kam der CVMP zu dem Schluss, dass diese Indikation aus der Produktinformation für Lincocin ebenfalls gestrichen werden soll.

Zur Stützung der Indikation zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *Mycoplasma hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten, einschließlich einer eigenen aktuellen Studie, und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Es ist anzumerken, dass keine standardisierten Verfahren zur MHK-Bestimmung von antimikrobiellen Mitteln gegen Mykoplasmen und keine klinischen Grenzwerte zur Verfügung stehen, was den Vergleich von Ergebnissen aus unterschiedlichen Studien erschwert hat. Dennoch konnte aufgrund der zur Verfügung gestellten MHK-Daten, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Jahr 2016 durchgeführten Studie, der Schluss gezogen werden, dass sich das Empfindlichkeitsmuster von *M. hyopneumoniae* gegenüber Lincomycin in den vergangenen 20-25 Jahren nicht wesentlich verändert hat.

Im Hinblick auf die klinischen Daten wurden mehrere der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Studien mit einer über das Futter zu verabreichenden Darreichungsform von Lincomycin durchgeführt. Die Bioäquivalenz zwischen dem wasserlöslichen Pulver und der Arzneimittel-Vormischung wurde in zwei Studien untersucht, konnte allerdings nicht formell belegt werden. Da die pharmakokinetischen Parameter nach Verabreichung des wasserlöslichen Pulvers jedoch höher waren und es allgemein anerkannt ist, dass wasserlösliche Pulver im Vergleich zu Darreichungsformen, die mit dem Futter verabreicht werden, zu einer besseren Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs führen dürften, akzeptierte der CVMP, dass klinische Ergebnisse im Zusammenhang mit der Arzneimittel-Vormischung auf das wasserlösliche Pulver übertragen werden konnten. Einige der Studien, in denen Lincomycin über das Futter verabreicht wurde, galten als Beleg für die therapeutische und/oder metaphylaktische Wirkung von Lincomycin gegen enzootische Pneumonie. Die in diesen Studien eingesetzten Dosierungen entsprachen der empfohlenen Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte ferner zusätzliche Daten aus einer Studie vor, in der die Wirksamkeit von Lincomycin in Form des wasserlöslichen Pulvers untersucht wurde; dieses wurde über das Trinkwasser an Schweine in einem Betrieb verabreicht, in dem die enzootische Pneumonie ein bekanntes Problem darstellte. In Anbetracht des Umfangs des Verfahrens war der CVMP insgesamt der Ansicht, dass die Indikation „Behandlung und Metaphylaxe der durch *Mycoplasma hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie“ hinreichend begründet war.

Darüber hinaus war der CVMP der Ansicht, dass der folgende Warnhinweis in den Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart“ der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufgenommen werden müsste:

„Die Empfindlichkeit von *Mycoplasma hyopneumoniae* gegenüber antimikrobiellen Mitteln ist aufgrund von technischen Beschränkungen in vitro schwer prüfbar. Darüber hinaus fehlen klinische Grenzwerte sowohl für *M. hyopneumoniae* als auch für *C. perfringens*. Die Behandlung sollte nach Möglichkeit aufgrund lokaler (regionaler, Betriebsebene) epidemiologischer Informationen hinsichtlich des Ansprechens der enzootischen Pneumonie/nekrotischen Enteritis auf die Behandlung mit Lincomycin erfolgen.“

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](#)

Das Dosierungsschema für die Indikation wurde nicht geändert und blieb bei 10 mg Lincomycin/kg Körpergewicht täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen. Abschnitt 4.9 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels wurde dennoch geändert, hauptsächlich zum Zweck der größeren Klarheit.

Im Hinblick auf die Wartezeit legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine zufriedenstellende Studie über den Abbau von Rückständen bei Schweinen vor. Die Zahl der in die Studie aufgenommenen Tiere (18 kastrierte männliche und 18 weibliche Tiere) und ihre Gewichte (36,5 kg bis 71 kg) waren ausreichend. Die eingesetzte Dosierung (etwa 10 mg Lincomycin/kg Körpergewicht/Tag über das Trinkwasser verabreicht) wurde als repräsentativ für die Höchstmenge an Lincomycin, die für das Tierarzneimittel empfohlen wird, angesehen. Die Schlachtzeitpunkte (0 Stunden nach dreitägiger Behandlung und 0, 6, 12 und 24 Stunden nach 21-tägiger Behandlung) waren gut verteilt, um die vorgeschlagene Wartezeit von null Tagen zu stützen. Die Beschreibung und Validierung der analytischen Methode (GC/MS) wurde als akzeptabel erachtet.

Auf Grundlage der Studienergebnisse und der durch den CVMP angestellten Berechnungen wurde der Schluss gezogen, dass eine Wartezeit von null Tagen für Schweinefleisch und -innereien möglicherweise für die Verbraucher nicht sicher ist, da der erste Zeitpunkt, an dem alle Proben unterhalb ihrer entsprechenden Rückstandshöchstmengen lagen, 12 Stunden war. Daher wurde für Schweinefleisch und -innereien eine Wartezeit von 1 Tag empfohlen, da sich daraus ein ausreichender Sicherheitsabstand ergibt.

Hühner

Für Hühner lag eine Zulassung als Zieltierart in Belgien, Frankreich, Ungarn und Polen vor.

Zur Stützung der vorgeschlagenen harmonisierten Indikation zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *Clostridium perfringens* verursachten nekrotischen Enteritis legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten, einschließlich einer aktuellen eigenen Studie aus dem Jahr 2016, klinische Studien und Daten aus der wissenschaftlichen Literatur vor.

Aus den In-vitro-Daten aus der veröffentlichten Literatur und der eigenen Studie des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ging hervor, dass die MHK-Verteilung für Lincomycin breit und nicht unimodal war. Beispielsweise zeigten die Ergebnisse der Studie, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Jahr 2016 mit 92 europäischen Isolaten durchführte, einen MHK-Bereich von 0,5 µg/ml bis > 256 µg/ml und eine trimodale MHK-Verteilung für Lincomycin gegenüber *C. perfringens* (Spitzen bei 1 µg/ml, 8 µg/ml und > 256 µg/ml), wobei die Mehrheit der Isolate außerhalb der offensichtlichen Wildtyp-Population lag. Dies ist vergleichbar mit dem, was in den meisten der früheren Studien beobachtet wurde. Es wurde der Schluss gezogen, dass sich das Empfindlichkeitsmuster von *C. perfringens* gegenüber Lincomycin in den vergangenen 25 Jahren nicht wesentlich verändert hat. Es gab jedoch keinen eindeutigen Beweis dafür, dass Stämme von *C. perfringens* mit hohen MHK-Werten für Lincomycin klinisch resistent sein könnten. In der Tat gab es Beweise dafür, wenn auch aus einem subklinischen Infektionsmodell, dass MHK-Werte oberhalb der Werte der offensichtlichen Wildtyp-Population nicht notwendigerweise mit einem Mangel an klinischer Wirksamkeit von Lincomycin korrelieren (Lanckriet *et al.*, 2010)². Es könnte sein, dass lokale intestinale Konzentrationen von Lincomycin die MHK-Werte von Nicht-Wildtyp-Isolaten überschreiten.

In einer Studie zur Dosistitration wurde die therapeutische Wirkung verschiedener, über das Trinkwasser verabreichter Konzentrationen von Lincomycin auf die nekrotische Enteritis bei Masthähnchen unter simulierten natürlichen Bedingungen untersucht. Es wurde berechnet, dass

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

eine Konzentration von 16,9 mg/l die Mindestdosis war, mit der die größtmögliche Wirkung erzielt würde; dies entspricht einer berechneten Dosierung von 3,9 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung von 3,9 mg/kg Körpergewicht wurde in zwei weiteren Prüfungen mit ähnlichem Studiendesign unter simulierten natürlichen Bedingungen untersucht. An beiden Studien nahmen 1 116 Vögel teil, die in Behandlungsgruppen und negative Kontrollgruppen eingeteilt wurden. In beiden Studien wurden signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Sterblichkeitsraten zwischen mit Lincomycin behandelten Vögeln (0 % bzw. 0,7 %) und Negativkontrollen (14 % bzw. 7,5 %) festgestellt. Obwohl die Studien in den USA in den 1980er Jahren durchgeführt wurden und die MHK-Werte der Isolate, die für die nekrotische Enteritis in zwei der Studien verantwortlich waren, nicht bekannt sind, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die MHK-Werte von *C. perfringens*-Isolaten von Hühnern in den USA aus den 1990er Jahren bestimmt. Bei einem Vergleich mit aktuelleren EU-Isolaten (2011-2016) sind die MHK-Verteilungen ähnlich, wobei diese trimodal sind mit Spitzen, die sich durch höchstens eine Verdopplungsverdünnung unterscheiden. Daher werden diese Daten als aussagekräftig erachtet, um die Extrapolation der Ergebnisse der oben genannten Studien, die in den USA in den 1980er Jahren durchgeführt wurden, auf die gegenwärtige Situation in der EU zu stützen.

Angesichts der Tatsache, dass sich das Empfindlichkeitsmuster von *C. perfringens* gegenüber Lincomycin in den vergangenen 25 Jahren nicht wesentlich verändert hat, und angesichts des Fehlens einer eindeutigen Korrelation zwischen MHK-Werten und klinischer Wirksamkeit und im Rahmen des Verfahrens war der CVMP abschließend der Auffassung, dass die Indikation hinreichend begründet ist und Hühner somit als Zieltierart beibehalten werden können.

Gemäß der derzeit zugelassenen Dosierung und des harmonisierten Vorschlags im Hinblick auf Hühner sollen 3-6 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht täglich an 7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden. Dies schien der in den vorgelegten Studien untersuchten Dosierung zu entsprechen; allerdings wurde der doppelte Dosisbereich ohne klare Anleitung für den Endanwender, wann das Tierarzneimittel an der oberen oder unteren Grenze des Bereichs verabreicht werden soll, als unklar erachtet. Eine einzige (optimale) Dosierung wurde als sinnvoller erachtet; anhand der verfügbaren Daten und in Anbetracht der Schwankungen der Wasseraufnahme und damit der von den behandelten Tieren aufgenommenen Dosis wurde eine Dosierung von 5 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht über 7 Tage vorgeschlagen. Dieser Wert lag über der in der Dosisfindungsstudie festgelegten minimalen Wirkungs-dosis (3,9 mg/kg) und innerhalb des in den Dosisbestätigungs- und Zieltierartverträglichkeitsstudien untersuchten Bereichs. Der CVMP erkannte die Schwierigkeiten bei der Bestimmung einer einzigen Dosis an und stimmte zu, dass der Vorschlag für eine Dosierung von 5 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht über 7 Tage annehmbar ist, auch wenn diese etwas willkürlich ausgewählt ist. Die minimale Wirkungs-dosis wäre offenbar etwa 4 mg/kg pro kg Körpergewicht und die Auswahl dieser Dosierung hätte eine maximale therapeutische Breite zur Folge. Allerdings wurde in Anbetracht der Schwankungen der Wirkstoffaufnahme, die sich infolge einer Verabreichung über das Trinkwasser ergeben können, und des guten Sicherheitsprofils für Lincomycin eine Dosierung, die höher als die minimale Wirkungs-dosis ist, als gerechtfertigt angesehen.

Darüber hinaus wurde der Wortlaut von Abschnitt 4.9 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels erheblich geändert, mit dem Hauptziel, die Klarheit zu verbessern.

Hinsichtlich der Bestimmung der Wartezeit wurden keine Studien über den Abbau von Rückständen von Lincocin bei Hühnern mit einem modernen (HPLC) Testverfahren durchgeführt. Es liegen ältere Studien, die unter Anwendung mikrobiologischer Verfahren durchgeführt wurden, vor, die zeigen, dass eine Wartezeit von null Tagen angemessen sein könnte; allerdings wird die Durchführung dieser Studien als mit den aktuellen Standards nicht konform erachtet.

Eine aktuelle Studie über den Abbau von Rückständen mit einem wasserlöslichen Pulver, das eine Kombination aus Lincomycin und Spectinomycin enthielt, wurde vorgelegt, und die verabreichte Dosis von Lincomycin war ungefähr 3- bis 5-mal höher als die empfohlene Dosierung für Lincocin. Rückstandsmengen im Gewebe wurden 0, 2 und 7 Tage nach Behandlungsende in Mischproben von 4 Vögeln gemessen. Zwei Tage nach Behandlungsende lagen die Rückstände in Leber, Nieren und Muskulatur alle unterhalb der Rückstandshöchstmengen. In einer von drei Mischproben aus der Muskulatur lagen die Rückstände geringfügig oberhalb der Rückstandshöchstmenge (57 µg/kg gegenüber 50 µg/kg). Auf der Grundlage des festgestellten Abbaumusters erwies sich eine Wartezeit von 5 Tagen als angemessen für das Kombinationspräparat.

Der CVMP merkte an, dass eine Studie über den Abbau von Rückständen unter Verwendung von Lincocin allein (oder eines bioäquivalenten Tierarzneimittels) zu bevorzugen gewesen wäre. Allerdings wurde in Anbetracht der Tatsache, dass die in der vorgelegten Studie verabreichte Lincomycin-Dosis um ein Mehrfaches höher war als die empfohlene Dosierung für Lincocin und die Behandlungsdauer ähnlich war, die Auffassung vertreten, dass die verfügbare Studie ein eher konservatives Ergebnis liefert, auch wenn nicht auf die Möglichkeit pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Lincomycin und Spectinomycin eingegangen wurde. Aus diesem Grund konnte die oben genannte Studie zur Bestimmung der Wartezeit für Hühnerfleisch und -innereien für Lincocin akzeptiert werden.

Daher wurde die Auffassung vertreten, dass die vorgeschlagene Wartezeit von 5 Tagen für das empfohlene Dosierungsschema von 5 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht pro Tag über 7 Tage als sicher angesehen werden kann. Darüber hinaus geben ältere Studien, die mit Lincocin bei Hühnern durchgeführt wurden und in denen ein mikrobiologisches Verfahren zur Messung von Rückständen verwendet wurde, weitere Sicherheit, dass eine Wartezeit von 5 Tagen für die Verbraucher sicher ist.

Hinsichtlich Legehennen liegen keine Daten vor, um eine Wartezeit für Eier stützen; daher sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels bei Legegeflügel, welches Eier für den menschlichen Verzehr produziert, nicht genehmigt werden.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

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 Lincocin 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.

Lincocin ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben, das 400 mg Lincomycin pro Gramm des Tierarzneimittels enthält. Der Wirkstoff Lincomycin ist ein aus *Streptomyces lincolnensis* gewonnenes Lincosamidantibiotikum. Es ist bakteriostatisch und hauptsächlich gegen grampositive (sowohl aerobe als auch anaerobe) Bakterien, gramnegative anaerobe Bakterien und Mykoplasmen wirksam.

Bewertung des Nutzens

Die folgenden Anwendungsgebiete für Lincocin und zugehörige Bezeichnungen können auf Grundlage der vorgelegten Daten gestützt werden:

Schweine:

Zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *Mycoplasma hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie.

Hühner:

Zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *Clostridium perfringens* verursachten nekrotischen Enteritis.

Schweine

Zur Stützung der Indikation zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *Mycoplasma hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten, einschließlich einer aktuellen eigenen Studie, und klinische Daten, einschließlich Feldstudien, vor.

Trotz des Fehlens standardisierter Verfahren zur MHK-Bestimmung von antimikrobiellen Mitteln gegen Mykoplasmen und klinischer Grenzwerte konnte auf der Grundlage der vorgelegten MHK-Werte geschlossen werden, dass sich das Empfindlichkeitsmuster von *M. hyopneumoniae* gegenüber Lincomycin in den vergangenen 20-25 Jahren nicht wesentlich verändert hat.

Anhand der vorgelegten klinischen Daten wurde gezeigt, dass Lincocin bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie wirksam war, wenn es in einer Dosierung von 10 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht an 21 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wird.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf die Anwendung von Lincocin gegen durch *B. hyodysenteriae* hervorgerufene Schweinedysenterie wird aufgrund der Entwicklung erworbener Resistenzen und der großen Unsicherheit über deren Auswirkungen im Hinblick auf die In-vivo-Wirksamkeit als negativ eingestuft. Die Indikation gegen durch *B. hyodysenteriae* hervorgerufene Schweinedysenterie konnte nicht länger beibehalten werden und wurde entfernt.

Hühner

Zur Stützung der vorgeschlagenen harmonisierten Indikation zur Behandlung und Metaphylaxe der durch *Clostridium perfringens* verursachten nekrotischen Enteritis legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen In-vitro-Empfindlichkeitsdaten, einschließlich einer aktuellen eigenen Studie aus dem Jahr 2016, klinische Studien und Daten aus der wissenschaftlichen Literatur vor.

Aus den In-vitro-Daten aus der veröffentlichten Literatur und der eigenen Studie des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ging hervor, dass die MHK-Werte für Lincomycin einen weiten Bereich umfassten und nicht unimodal waren. Es wurde der Schluss gezogen, dass sich das Empfindlichkeitsmuster von *C. perfringens* gegenüber Lincomycin in den vergangenen 25 Jahren nicht wesentlich verändert hat. Es gab jedoch keinen eindeutigen Beweis dafür, dass Stämme von *C. perfringens* mit hohen MHK-Werten für Lincomycin klinisch resistent sein könnten.

Anhand der vorgelegten klinischen Daten wurde gezeigt, dass Lincocin bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *C. perfringens* verursachten nekrotischen Enteritis in einer Dosierung von 5 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht an 7 aufeinanderfolgenden Tagen wirksam ist.

Risikobewertung

Da die vom CVMP empfohlenen Dosierungsschemata nicht erhöht und die Anwendungsgebiete im Hinblick auf die in den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels aufgeführten Anwendungsgebiete nicht erweitert worden sind, ergeben sich durch die Bewertung der Sicherheit bei den Zieltierarten und Anwendersicherheit keine neuen Aspekte. Die in der Produktinformation vorgeschlagenen harmonisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

wurden als angemessen erachtet, um die Sicherheit der Anwender des Tierarzneimittels zu gewährleisten.

Angesichts der Ergebnisse der vorgelegten Studie über den Abbau von Rückständen und der durch den CVMP angestellten Berechnungen wurde eine Wartezeit von 1 Tag empfohlen.

Auf der Grundlage der vorgelegten Dokumentation wurde die vorgeschlagene Wartezeit von 5 Tagen für Hühnerfleisch und -innereien als für die Verbraucher sicher erachtet. Da keine Daten vorlagen, um eine Wartezeit bei Legehennen zu stützen, sollte die Verwendung des Tierarzneimittels in Legegeflügel, welches Eier für den menschlichen Verzehr produziert, nicht genehmigt werden.

Das mögliche Risiko für die Umwelt wurde nicht als Teil dieser Befassung angesehen. Da die Dosierungsschemata und Anwendungsgebiete jedoch nicht erweitert wurden, liegt keine Erhöhung der Exposition der Umwelt gegenüber dem Wirkstoff vor.

Die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Lincocin und zugehörige Bezeichnungen entsprechen denen, die Antibiotika, die an Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, verabreicht werden, im Allgemeinen zugeschrieben werden, d. h. Entwicklung antimikrobieller Resistenz in den Zielbakterien, Verbreitung resistenter Bakterien/Resistenzfaktoren usw.

Obwohl diese Risiken nicht eindeutig bewertet wurden, liegt ein Einfluss auf die menschliche Gesundheit durch Kreuzresistenz gegen Clindamycin und andere Substanzen aus der Gruppe der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine 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 können mittels mobiler genetischer Elemente horizontal auf menschliche Pathogene übertragen werden. Antimikrobielle Mittel aus der Gruppe der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine werden von der WHO (2017)³ zu denjenigen Antibiotika gezählt, die von entscheidender Bedeutung für die Behandlung bestimmter Zoonose-Infektionen 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 Aufnahme von Informationen über den Resistenzstatus und Warnhinweisen in Bezug auf eine vorsichtige Anwendung im Hinblick auf Resistenzen in die Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart“, 4.5 (i) „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels.
- Die geänderte harmonisierte Produktinformation von Lincocin enthält die erforderlichen Informationen, um die sichere und wirksame Anwendung des Tierarzneimittels zu gewährleisten.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Es wurde nachgewiesen, dass Lincocin bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie bei Schweinen wirksam ist.

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

Es wurde außerdem nachgewiesen, dass Lincocin bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *C. perfringens* verursachten nekrotischen Enteritis bei Hühnern wirksam ist.

Die Risiken für Anwender wurden als gering erachtet und es wurden angemessene Informationen in die Produktinformation aufgenommen, um die Sicherheit der Anwender zu gewährleisten.

Es wurden zufriedenstellende Wartezeiten festgelegt, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Nach Abwägung der Gründe für dieses Verfahren und der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels für die Anwendung bei Schweinen und Hühnern vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

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

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.
- Der CVMP prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und berücksichtigte sämtliche eingereichten Daten.

empfahl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Lincocin und zugehörige Bezeichnungen gemäß Anhang I, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Lincocin 400 mg/g pulver zur verwendung in trinkwasser

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid) 400 mg/g

Sonstige Bestandteile:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Anwendung im Trinkwasser.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Schweine und Hühner.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Schweine: Behandlung und Metaphylaxe der enzootischen Pneumonie, verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Das Vorhandensein der Krankheit in der Gruppe muss festgestellt werden, bevor das Produkt angewendet wird.

Hühner: Behandlung und Metaphylaxe der nekrotischen Enteritis, verursacht durch *Clostridium perfringens*.

Das Vorhandensein der Krankheit in der Gruppe muss festgestellt werden, bevor das Produkt angewendet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht in Fällen von bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile anwenden.

Verabreichen Sie Lincomycin-haltiges Wasser nicht an Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Chinchillas, Pferde oder Wiederkäuer. Diese Tierarten dürfen keinen Zugang zu Lincomycin-haltigem Wasser bekommen, da dies zu schweren gastrointestinalen Störungen führen kann.

Nicht in Fällen von bekannter Resistenz gegen Lincosamide anwenden.

Nicht anwenden bei Leberfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Die Aufnahme von medikiertem Trinkwasser kann durch den Schweregrad der Erkrankung beeinflusst werden. Bei unzureichender Wasseraufnahme sollten Schweine parenteral behandelt werden.

Die Empfindlichkeit von *Mycoplasma hyopneumoniae* gegenüber antimikrobiellen Mitteln ist in vitro aufgrund technischer Einschränkungen schwierig zu testen. Weiterhin fehlen klinische Grenzwerte für *M. hyopneumoniae* und *C. perfringens*. Wenn möglich, sollte die Therapie auf lokalen epidemiologischen Informationen (auf regionaler Basis oder Bestandesebene) über das Ansprechen der enzootischen Pneumonie / nekrotischen Enteritis auf die Behandlung mit Lincomycin basieren.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte vorzugsweise auf der Identifizierung des Zielerregers (bzw. der Zielerreger) sowie auf Empfindlichkeitstests von Bakterien, die aus dem Tier isoliert wurden, beruhen (siehe auch unter Abschnitt 4.4). Dabei sollten offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien berücksichtigt werden.

Eine von den Anweisungen in der Zusammenfassung der Produktmerkmale abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Lincomycin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Lincosamiden, Makroliden und Streptogramin B aufgrund des Potentials für Kreuzresistenz verringern.

Der wiederholte oder längere Einsatz sollte durch Verbesserung des Betriebsmanagements und der Hygienepraxis vermieden werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Dieses Tierarzneimittel enthält Lincomycin und Lactose-Monohydrat, die beide bei einigen Personen allergische Reaktionen hervorrufen können. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Lincomycin oder andere Lincosamide oder Lactose-Monohydrat sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Es ist darauf zu achten, dass kein Staub aufgewirbelt und eingeatmet wird.

Kontakt mit Haut und Augen sollte vermieden werden.

Persönliche Schutzausrüstung, bestehend aus zugelassenen Staubmasken (entweder Einweg-Halbmasken-Atemschutzgerät nach europäischer Norm EN149 oder wieder verwendbares Atemschutzgerät nach europäischer Norm EN140 mit einem Filter EN143), Handschuhen und Schutzbrillen, sollten bei Handhabung und Mischen des Produktes getragen werden. Wenn sich nach der Exposition Symptome von Atemwegserkrankungen entwickeln, ist ärztlicher Rat einzuholen und diese Warnung dem Arzt vorzuzeigen.

Im Falle einer versehentlichen Exposition gegenüber Haut, Augen oder Schleimhäuten waschen/spülen Sie den betroffenen Bereich gründlich mit viel Wasser. Wenn Symptome, wie Hautausschlag oder anhaltende Augenreizung, nach der Exposition auftreten, ist sofort ärztlicher Rat einzuholen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Waschen Sie sofort nach der Anwendung die Hände und jedes exponierte Hautareal mit Seife und Wasser.

Während der Handhabung des Produktes nicht essen, trinken oder rauchen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In seltenen Fällen können Schweine, denen Lincomycin-mediziertes Wasser verabreicht wurde, während der ersten 2 Tage nach Beginn der Behandlung Diarrhöe / weiche Stühle und / oder leichte Schwellungen des Anus entwickeln. In seltenen Fällen können einige Schweine Hautrötungen und leichte Reizzustände aufweisen. Diese Reaktionen klingen gewöhnlich innerhalb von 5-8 Tagen ab, auch ohne Unterbrechung der Lincomycin-Behandlung. Allergische / hypersensitive Reaktionen können in seltenen Fällen auftreten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während einer 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 und Laktation

Obwohl über Fetotoxizität berichtet wurde, haben Laborstudien an Ratten keine Hinweise auf teratogene Effekte gegeben. Die Sicherheit des Tierarzneimittels wurde bei den Zieltierarten während Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode nicht nachgewiesen. Wenden Sie das Tierarzneimittel daher nur nach Nutzen-Risiko-Bewertung durch den zuständigen Tierarzt an.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Antagonismus kann zwischen Lincomycin und Makroliden, wie Erythromycin, und anderen bakteriziden Antibiotika bestehen; eine gleichzeitige Anwendung wird daher wegen der kompetitiven Bindung an der 50S-ribosomalen Untereinheit der Bakterienzelle nicht empfohlen.

Die Bioverfügbarkeit von Lincomycin kann sich in Gegenwart von Magen-Antazida oder Aktivkohle, Pektin oder Kaolin verringern.

Lincomycin kann neuromuskuläre Effekte von Anästhetika und Muskelrelaxantien verstärken.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung im Trinkwasser.

Dosierungshinweise und empfohlene Dosierung:

Zur Gewährleistung einer korrekten Dosierung und Vermeidung einer Unterdosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Die Aufnahme des medikierten Wassers hängt vom physiologischen und klinischen Zustand der Tiere ab. Um die richtige Dosierung zu erhalten, muss die Konzentration des Lincomycins entsprechend angepasst werden.

Die Wasseraufnahme sollte regelmäßig überwacht werden.

Das medikierte Wasser sollte während der gesamten Behandlungszeit die einzige Trinkwasserquelle für die Tiere sein.

Nach dem Ende des Behandlungszeitraums sollte das Wasserversorgungssystem angemessen gereinigt werden, um die Einnahme von subtherapeutischen Wirkstoffmengen zu vermeiden.

Dosierung:

Schweine:

Enzootische Pneumonie: 10 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht (entsprechend 25 mg Produkt pro kg Körpergewicht) pro Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen.

Hühner:

Nekrotische Enteritis: 5 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht (entsprechend 12,5 mg Produkt pro kg Körpergewicht) pro Tag an 7 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die zu verwendende Konzentration hängt vom tatsächlichen Körpergewicht und dem Wasserverbrauch der Tiere ab und kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosierung (mg Produkt pro kg Körpergewicht pro Tag)}}{\text{Mittleres Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}} \times \text{Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (l/Tier)} = \text{___ mg Produkt pro Liter Trinkwasser}$$

Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (l/Tier)

Der Einsatz von geeigneten kalibrierten Waagen wird empfohlen, falls Teilpackungen verwendet werden. Die tägliche Menge soll dem Trinkwasser dergestalt hinzugefügt werden, dass die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden verbraucht wird. Das medikierte Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch zubereitet werden. Es darf keine andere Trinkwasserquelle zur Verfügung stehen.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich

Eine Dosierung von mehr als 10 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht kann bei Schweinen zu Durchfall und weichem Kot führen.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung muss die Behandlung unterbrochen und anschließend mit der empfohlenen Dosierung fortgesetzt werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung erfolgt symptomatisch.

4.11 Wartezeit

Schweine:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Hühner:

Essbare Gewebe: 5 Tage.

Nicht zugelassen für die Anwendung bei Legehennen, die Eier für den menschlichen Verzehr produzieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung, Lincosamide.

ATCvet-Code: QJ01FF02.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Lincomycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum aus *Streptomyces lincolnensis*, das die Proteinsynthese hemmt. Lincomycin bindet an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms in der Nähe des Peptidyl-Transferenzentrums. Lincomycin stört die Verlängerung der Peptidkette, indem es eine vorzeitige Dissoziation der Peptidyl-tRNA aus dem Ribosom verursacht.

Lincomycin ist gegen einige grampositive Bakterien (*Clostridium perfringens*) und Mykoplasmen (*Mycoplasma hyopneumoniae*) wirksam.

Während Lincosamide allgemein als bakteriostatische Mittel gelten, hängt deren Wirksamkeit von der Empfindlichkeit des Organismus und der Konzentration des Antibiotikums ab. Lincomycin kann entweder bakterizid oder bakteriostatisch sein.

Die Resistenz gegen Lincomycin wird häufig durch plasmidische Faktoren (*Erm* Gene) erworben, die Methylasen kodieren, welche die ribosomale Bindungsstelle modifizieren und häufig zu einer Kreuzresistenz gegenüber anderen antimikrobiellen Mitteln der Gruppen der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine führen. Allerdings ist der am weitesten verbreitete Mechanismus in Mykoplasmen die Veränderung der Bindungsstelle durch Mutationsereignisse (chromosomale Resistenz).

Lincomycin-Resistenz, die durch Efflux-Pumpen vermittelt wird oder durch Inaktivierung von Enzymen, wurde ebenfalls beschrieben. Häufig gibt es eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Lincomycin und Clindamycin.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Bei Schweinen wird Lincomycin nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Eine einmalige orale Gabe von Lincomycinhydrochlorid mit Dosierungen von ca. 22, 55 und 100 mg/kg Körpergewicht führte bei Schweinen zu dosisabhängigen Lincomycin-Serumspiegeln, die während 24-36 Stunden nach der Verabreichung messbar waren. Maximale Serumspiegel wurden 4 Stunden nach der Applikation beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Schweinen nach einmaligen oralen Dosen

von 4,4 und 11,0 mg/kg Körpergewicht gefunden. Serumspiegel waren 12 bis 16 Stunden nachweisbar, wobei Spitzenkonzentrationen nach 4 Stunden auftraten. Eine einmalige orale Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht wurde an Schweine verabreicht, um die Bioverfügbarkeit zu bestimmen. Die orale Absorption von Lincomycin betrug 53% +/- 19%.

Die wiederholte Verabreichung an Schweine mit täglichen oralen Dosen von 22 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht an drei aufeinander folgenden Tagen führte nicht zur Kumulation von Lincomycin, wobei Antibiotika-Serumspiegel 24 Stunden nach der Verabreichung nicht mehr nachweisbar waren.

Lincomycin passiert die Darmbarriere und wird in alle Gewebe großflächig verteilt, besonders in die Lunge und Gelenkhöhlen; das Verteilungsvolumen beträgt etwa ein Liter. Die Eliminationshalbwertszeit von Lincomycin beträgt mehr als 3 Stunden. Etwa 50% des verabreichten Lincomycins werden in der Leber metabolisiert. Lincomycin unterliegt einem entero-hepatischen Kreislauf. Lincomycin wird unverändert oder in Form von verschiedenen Metaboliten über Galle und Urin eliminiert. Hohe Konzentrationen der aktiven Form wurden im Darm gefunden.

Hühnern wurde Lincomycinhydrochlorid im Trinkwasser in einer Konzentration von ca. 34 mg/l (5,1 - 6,6 mg/kg Körpergewicht) an sieben aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Mehr als 75% der Gesamtrückstände in der Leber waren Metaboliten. Unmetabolisiertes Lincomycin fiel mit einer etwas schnelleren Halbwertszeit ($t_{1/2} = 5,8$ Stunden) ab als die Gesamtrückstände. Lincomycin und ein unbekannter Metabolit machten > 50% der Rückstände im Muskelgewebe bei null Stunden aus. Während der Behandlung enthielten die Ausscheidungen überwiegend unmetabolisiertes Lincomycin (60-85%).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 5 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen / Anbruch des Behältnisses: sofort zu verbrauchen.

Haltbarkeit nach Verdünnen oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Dieses Tierarzneimittel erfordert keine besonderen Lagerbedingungen.

6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung

Flaschen aus weißem Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 150 g oder 1,5 kg Pulver zur Verwendung in Trinkwasser, mit einem manipulationssicheren Deckel aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE).

Packungsgrößen:

Flaschen mit 150 g.

Flaschen mit 1,5 kg.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Auf nationaler Ebene zu vervollständigen.

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

Abgabebedingungen: Tierarzneimittel, das der tierärztlichen Verschreibung unterliegt.

Verabreichungsbedingungen: Verabreichung unter Kontrolle oder direkter Verantwortung eines Tierarztes.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flaschen mit 150 g oder 1,5 kg

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Lincocin 400 mg/g pulver zur verwendung in trinkwasser.

Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid)

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g Pulver enthält 400 mg Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid)

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Anwendung im Trinkwasser.

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

150 g

1,5 kg

5. ZIELTIERART(EN)

Hühner und Schweine.

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

Schweine:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Hühner:

Essbare Gewebe: 5 Tage.

Nicht zugelassen für die Anwendung bei Legehennen, die Eier für den menschlichen Verzehr produzieren.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MMM/JJ

Nach Anbrechen sofort zu verbrauchen.

Nach Verdünnung oder Rekonstituieren gemäß den Anweisungen: innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Keine.

12. BESONDERE VORSICHTSMABNAHMEN 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.

Verschreibungspflichtig.

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

Lincocin 400 mg/g pulver zur verwendung in trinkwasser

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

Zulassungsinhaber :

Auf nationaler Ebene zu vervollständigenden

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Auf nationaler Ebene zu vervollständigenden

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Lincocin 400 mg/g zur Anwendung im Trinkwasser für Schweine und Hühner

Lincomycin

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Lincomycin (als Lincomycinhydrochlorid) 400 mg

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Behandlung und Metaphylaxe der enzootischen Pneumonie, verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Das Vorhandensein der Krankheit in der Gruppe muss festgestellt werden, bevor das Produkt angewendet wird.

Hühner: Behandlung und Metaphylaxe der nekrotischen Enteritis, verursacht durch *Clostridium perfringens*.

Das Vorhandensein der Krankheit in der Gruppe muss festgestellt werden, bevor das Produkt angewendet wird.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht in Fällen von bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile anwenden.

Verabreichen Sie Lincomycin-haltiges Wasser nicht an Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Chinchillas, Pferde oder Wiederkäuer. Diese Tierarten dürfen keinen Zugang zu Lincomycin-haltigem Wasser bekommen, da dies zu schweren gastrointestinalen Störungen führen kann.

Nicht in Fällen von bekannter Resistenz gegen Lincosamide anwenden.

Nicht anwenden bei Leberfunktionsstörungen.

6. NEBENWIRKUNGEN

In seltenen Fällen können Schweine, denen Lincomycin-mediziertes Wasser verabreicht wurde, während der ersten 2 Tage nach Beginn der Behandlung Diarrhöe / weiche Stühle und / oder leichte Schwellungen des Anus entwickeln. In seltenen Fällen können einige Schweine Hautrötungen und leichte Reizzustände aufweisen. Diese Reaktionen klingen gewöhnlich innerhalb von 5-8 Tagen ab, auch ohne Unterbrechung der Lincomycin-Behandlung. Allergische / hypersensitive Reaktionen können in seltenen Fällen auftreten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während einer 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, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERARTEN

Schweine und Hühner.

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

Zur Anwendung im Trinkwasser.

Dosierungshinweise und empfohlene Dosierung:

Zur Gewährleistung einer korrekten Dosierung und Vermeidung einer Unterdosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Die Aufnahme von mediziertem Wasser hängt vom physiologischen und klinischen Zustand der Tiere ab. Um die richtige Dosierung zu erhalten, muss die Konzentration des Lincomycins entsprechend angepasst werden.

Die Wasseraufnahme sollte regelmäßig überwacht werden.

Das medizierte Wasser sollte während der gesamten Behandlungszeit die einzige Trinkwasserquelle für die Tiere sein.

Nach dem Ende des Behandlungszeitraums sollte das Wasserversorgungssystem angemessen gereinigt werden, um die Einnahme von subtherapeutischen Wirkstoffmengen zu vermeiden.

Dosierung:

Schweine:

Enzootische Pneumonie: 10 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht (entsprechend 25 mg Produkt pro kg Körpergewicht) an 21 aufeinander folgenden Tagen.

Hühner:

Nekrotische Enteritis: 5 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht (entsprechend 12,5 mg Produkt pro kg Körpergewicht) an 7 aufeinander folgenden Tagen.

Die zu verwendende Konzentration hängt vom tatsächlichen Körpergewicht und dem Wasserverbrauch der Tiere ab und kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosierung (mg Produkt pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Mittleres Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (l/Tier)}} = \text{___ mg Produkt pro Liter Trinkwasser}$$

Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (l/Tier)

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Der Einsatz von geeigneten kalibrierten Waagen wird empfohlen, falls Teilpackungen verwendet werden. Die tägliche Menge soll dem Trinkwasser dergestalt hinzugefügt werden, dass die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden verbraucht wird. Das medikierte Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch zubereitet werden. Es darf keine andere Trinkwasserquelle zur Verfügung stehen.

10. WARTEZEIT

Schweine:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Hühner:

Essbare Gewebe: 5 Tage.

Nicht zugelassen für die Anwendung bei Legehennen, die Eier für den menschlichen Verzehr produzieren.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Dieses Tierarzneimittel erfordert keine besonderen Lagerbedingungen.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen / Anbruch des Behältnisses: sofort zu verbrauchen.

Haltbarkeit nach Verdünnen oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.

Das Arzneimittel nach Ablauf des auf Behältnis und äußerer Umhüllung angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwenden.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Die Aufnahme von medikiertem Trinkwasser kann durch den Schweregrad der Erkrankung beeinflusst werden. Bei unzureichender Wasseraufnahme sollten Schweine parenteral behandelt werden.

Die Empfindlichkeit von *Mycoplasma hyopneumoniae* gegenüber antimikrobiellen Mitteln ist in vitro aufgrund technischer Einschränkungen schwierig zu testen. Weiterhin fehlen klinische Grenzwerte für *M. hyopneumoniae* und *C. perfringens*. Wenn möglich, sollte die Therapie auf lokalen epidemiologischen Informationen (auf regionaler Basis oder Bestandesebene) über das Ansprechen der enzootischen Pneumonie / nekrotischen Enteritis auf die Behandlung mit Lincomycin basieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte vorzugsweise auf der Identifizierung des Zielerregers (bzw. der Zielerreger) sowie auf Empfindlichkeitstests von Bakterien, die aus dem Tier isoliert wurden, beruhen, hierbei sollten offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien berücksichtigt werden.

Eine von den Anweisungen in der Zusammenfassung der Produktmerkmale abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Lincomycin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Lincosamiden, Makroliden und Streptogramin B aufgrund des Potentials für Kreuzresistenz verringern.

Der wiederholte oder längere Einsatz sollte durch Verbesserung des Betriebsmanagements und der Hygienepraxis vermieden werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Dieses Tierarzneimittel enthält Lincomycin und Lactose-Monohydrat, die bei einigen Personen allergische Reaktionen hervorrufen können. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Lincomycin oder andere Lincosamide oder Lactose-Monohydrat sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Es ist darauf zu achten, dass kein Staub aufgewirbelt und eingeatmet wird.

Kontakt mit Haut und Augen sollte vermieden werden.

Persönliche Schutzausrüstung, bestehend aus zugelassenen Staubmasken (entweder Einweg-Halbmasken-Atemschutzgerät nach europäischer Norm EN149 oder wieder verwendbares Atemschutzgerät nach europäischer Norm EN140 mit einem Filter EN143), Handschuhen und Schutzbrillen, sollten bei Handhabung und Mischen des Produktes getragen werden. Wenn sich nach der Exposition Symptome von Atemwegserkrankungen entwickeln, ist ärztlicher Rat einzuholen und diese Warnung dem Arzt vorzuzeigen.

Im Falle einer versehentlichen Exposition gegenüber Haut, Augen oder Schleimhäuten waschen/spülen Sie den betroffenen Bereich gründlich mit viel Wasser. Wenn Symptome wie Hautausschlag oder anhaltende Augenreizung nach der Exposition auftreten, ist sofort ärztlicher Rat einzuholen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Waschen Sie sofort nach der Anwendung die Hände und jedes exponierte Hautareal mit Seife und Wasser.

Während der Handhabung des Produktes nicht essen, trinken oder rauchen.

Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation:

Obwohl über Fetotoxizität berichtet wurde, haben Laborstudien an Ratten keine Hinweise auf teratogene Effekte gegeben. Die Sicherheit des Tierarzneimittels wurde bei den Zieltierarten während Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode nicht nachgewiesen. Wenden Sie das Tierarzneimittel daher nur nach Nutzen-Risiko-Bewertung durch den zuständigen Tierarzt an.

Überdosierung:

Eine Dosierung von mehr als 10 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht kann bei Schweinen zu Durchfall und weichem Kot führen.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung muss die Behandlung unterbrochen und anschließend in der empfohlenen Dosierung fortgesetzt werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung ist symptomatisch.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Antagonismus kann zwischen Lincomycin und Makroliden, wie Erythromycin, und anderen bakteriziden Antibiotika bestehen; eine gleichzeitige Anwendung wird daher wegen der kompetitiven Bindung an der 50S-ribosomalen Untereinheit der Bakterienzelle nicht empfohlen.

Die Bioverfügbarkeit von Lincomycin kann sich in Gegenwart von Magen-Antazida oder Aktivkohle, Pektin oder Kaolin verringern.

Lincomycin kann neuromuskuläre Effekte von Anästhetika und Muskelrelaxantien verstärken.

Inkompatibilitäten:

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen.

13. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Auf nationaler Ebene zu vervollständigen.

15. WEITERE ANGABEN

Pharmakodynamische Eigenschaften:

Lincomycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum aus *Streptomyces lincolnensis*, das die Proteinsynthese hemmt. Lincomycin bindet an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms in der Nähe des Peptidyl-Transferenzentrums. Lincomycin stört die Verlängerung der Peptidkette, indem es eine vorzeitige Dissoziation der Peptidyl-tRNA aus dem Ribosom verursacht.

Lincomycin ist gegen einige grampositive Bakterien (*Clostridium perfringens*) und Mykoplasmen (*Mycoplasma hyopneumoniae*) wirksam.

Während Lincosamide allgemein als bakteriostatische Mittel gelten, hängt deren Wirksamkeit von der Empfindlichkeit des Organismus und der Konzentration des Antibiotikums ab. Lincomycin kann entweder bakterizid oder bakteriostatisch sein.

Die Resistenz gegen Lincomycin wird häufig durch plasmidische Faktoren (*Erm* Gene) erworben, die Methylasen kodieren, welche die ribosomale Bindungsstelle modifizieren und häufig zu einer Kreuzresistenz gegenüber anderen antimikrobiellen Mitteln der Gruppen der Makrolide, Lincosamide und Streptogramine führen. Allerdings ist der am weitesten verbreitete Mechanismus in Mykoplasmen die Veränderung der Bindungsstelle durch Mutationsereignisse (chromosomale Resistenz).

Lincomycin-Resistenz, die durch Efflux-Pumpen vermittelt wird oder durch Inaktivierung von Enzymen, wurde ebenfalls beschrieben. Häufig gibt es eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Lincomycin und Clindamycin.

Angaben zur Pharmakokinetik:

Bei Schweinen wird Lincomycin nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Eine einmalige orale Gabe von Lincomycinhydrochlorid mit Dosierungen von ca. 22, 55 und 100 mg/kg Körpergewicht führte bei Schweinen zu dosisabhängigen Lincomycin-Serumspiegeln, die während 24-36 Stunden nach der Verabreichung messbar waren. Maximale Serumspiegel wurden 4 Stunden nach der Applikation beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Schweinen nach einmaligen oralen Dosen von 4,4 und 11,0 mg/kg Körpergewicht gefunden. Serumspiegel waren 12 bis 16 Stunden nachweisbar, wobei Spitzenkonzentrationen nach 4 Stunden auftraten. Eine einmalige orale Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht wurde an Schweine verabreicht, um die Bioverfügbarkeit zu bestimmen. Die orale Absorption von Lincomycin betrug 53% +/- 19%.

Die wiederholte Verabreichung an Schweine mit täglichen oralen Dosen von 22 mg Lincomycin pro kg Körpergewicht an drei aufeinander folgenden Tagen führte nicht zur Kumulation von Lincomycin, wobei Antibiotikum-Serumspiegel 24 Stunden nach der Verabreichung nicht mehr messbar waren.

Lincomycin passiert die Darmbarriere und wird in alle Gewebe großflächig verteilt, besonders in die Lunge und Gelenkhöhlen; das Verteilungsvolumen beträgt etwa ein Liter. Die Eliminationshalbwertszeit von Lincomycin beträgt mehr als 3 Stunden. Etwa 50% des verabreichten Lincomycins werden in der Leber metabolisiert. Lincomycin unterliegt einem entero-hepatischen Kreislauf. Lincomycin wird unverändert oder in Form von verschiedenen Metaboliten über Galle und Urin eliminiert. Hohe Konzentrationen der aktiven Form wurden im Darm gefunden.

Hühnern wurde Lincomycinhydrochlorid im Trinkwasser in einer Konzentration von ca. 34 mg/l (5,1 - 6,6 mg/kg Körpergewicht) an sieben aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Mehr als 75% der Gesamtrückstände in der Leber waren Metaboliten. Unmetabolisiertes Lincomycin fiel mit einer etwas schnelleren Halbwertszeit ($t_{1/2} = 5,8$ Stunden) ab als die Gesamtrückstände. Lincomycin und ein unbekannter Metabolit machten > 50% der Rückstände im Muskelgewebe bei null Stunden aus. Während der Behandlung enthielten die Ausscheidungen überwiegend unmetabolisiertes Lincomycin (60-85%).

Packungsgrößen:

Flaschen aus weißem Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 150 g oder 1,5 kg Pulver zur Verwendung in Trinkwasser, mit einem manipulationssicheren Deckel aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE).

Möglicherweise werden 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.