Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, diersoort, toedieningwijze, vergunninghouders in de lidstaten.

Lidstaat EU / EEA	Vergunnunghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningwijze
Oostenrijk	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Linco-Spectin forte-lösliches Pulver für Tiere	Lincomycin (as lincomycin-hydrochlorid-monohydrat) and spectinomycin (as spectinomycin sulfate)	22.2 g lincomycin and 44.5 g spectinomycin per 100 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Kippen	Oraal
België	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Kippen	Oraal
Bulgarije	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee - hennen, kippen en kalkoenen	Oraal
Cyprus	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Greece	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Kippen	Oraal
Tsjechische Republiek	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Czech Republic	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee	Oraal
Denemarken	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finland	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor oplossing in drinkwater	Varkens Kippen	Oraal
Estland	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee (vleeskuikens)	Oraal

Frankrijk	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens	Oraal
Duitsland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder	Varkens Kippen (vleeskuikens, jonge kippen) Kalkoenen	Oraal
Griekenland	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Greece	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Kippen (vleeskuikens)	Oraal
Hongarije	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Hungary	Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulphate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Kippen Kalkoenen	Oraal
Ierland	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Ireland	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing. Lichtgeel tot licht geelbruin oplosbare poeder.	Varkens en pluimvee (niet-leggend)	Pigs: Linco-Spectin 100 Soluble Powder is formulated for administration via drinking water. A fresh solution should be prepared each day. Poultry: For dosing via the drinking water.
Italië	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	LINCOSPECTIN Polvere orale per uso in acqua da bere per polli da carne e suini	LINCOMYCIN (as Hydrochloride) SPECTINOMYCIN (as Sulfate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Orale poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens Kippen	Oraal

Letland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oplosbaar poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee	Oraal
Litouwen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Oplosbaar poeder	Varkens Pluimvee (niet-leggend)	Oraal
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee	Oraal
Nederland	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens, Pluimvee, Niet voor gebruik bij kippen die eieren voor menselijke consumptie produceren	Oraal
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Kippen Kalkoenen Eend Duif	Oraal
Portugal	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Orale poeder	Varkens Pluimvee (vleeskuikens, jonge kippen en kalkoenen)	Oraal

Roemenië	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oplosbare poeder	Varkens Kippen Kalkoenen	Oraal
Slowakije	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Czech Republic	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee	Oraal
Slovenië	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee	Oraal
Spanje	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Orale poeder	Varkens Pluimvee	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London United Kingdom	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poeder voor orale oplossing	Varkens Pluimvee	Varkens: voor toediening via drinkwater Pluimvee: voor toediening als enige dagelijkse bron van drinkwater tot vollledig geconsumeerd, Indien nodig gevolgd door niet-gemedicineerd drinkwater de rest van de dag.

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Linco-Spectin 100 en verwante namen (zie bijlage I)

Inleiding

Linco-Spectin 100 is een poeder voor orale oplossing dat per verpakking van 150 g 33,3 g lincomycine (als lincomycinehydrochloride) en 66,7 g spectinomycine (als spectinomycinesulfaat) bevat. Lincomycine is een lincosamideantibioticum, nauw verwant aan macrolide- en streptogramine B-antibiotica. Het remt eiwitsynthese door te binden aan de 50S-subunit van bacteriële ribosomen. Het is hoofdzakelijk actief tegen grampositieve bacteriën en obligate anaerobe organismen, en tegen mycoplasma's. Lincomycine wordt goed verspreid in weefsels en staat bekend als producent van hoge intracellulaire concentraties. Spectinomycine wordt geclassificeerd als een aminocyclitolantibioticum, nauw verwant aan aminoglycosiden; het remt eiwitsynthese door te binden aan de ribosomale subunit 30S. Het werkingsspectrum van spectinomycine omvat mycoplasma's, aerobe gramnegatieve bacteriën en grampositieve cocci. Spectinomycine wordt slecht geabsorbeerd door het maag-darmkanaal en passeert niet gemakkelijk membranen.

Op 28 oktober 2012 is door België uit hoofde van artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, bij het CVMP/Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingsverzoek ingediend voor Linco-Spectin 100 en verwante namen. België verwees de zaak vanwege de uiteenlopende beslissingen die de EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, hetgeen leidde tot discrepanties in de productinformatie voor Linco-Spectin 100 en verwante namen.

De belangrijkste onderwerpen waarover onenigheid bestaat in de huidige productinformatie zijn:

- doelsoorten;
- indicaties;
- dosering;
- wachttijden.

Bespreking van beschikbare gegevens

Varkens

De indicatie voor varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* en verwante pathogenen werd onderbouwd door een literatuurstudie en oude, particuliere in-vitrogevoeligheidsgegevens, een onlangs uitgevoerd MIC-onderzoek naar *B. hyodysenteriae* en oude klinische onderzoeken.

Uit de literatuur en de oude, particuliere in-vitrogevoeligheidsgegevens blijkt dat het bereik van de algehele minimale remmingsconcentratie (*minimum inhibitory concentration* – MIC) van lincomycine voor *B. hyodysenteriae* zeer breed is en de populatie-MIC_{50}- en MIC_{90}-waardes hoog zijn. In het nieuwe MIC-onderzoek aan de hand van 25 isolaten uit België werd een MIC-bereik van lincomycine-spectinomycine verkregen van 1:2 tot 32:64 µg/ml, met een MIC_{50} van 16:32 en een MIC_{90} van 32:64 µg/ml. Dit geeft de snelle verwerving van resistentiedeterminanten door de bacterie weer. Pringle *et al.* (2012)[1] hebben een epidemiologische cut-off van >1 µg/ml voor lincomycine voorgesteld, waarbij 90 tot 100% van de isolaten worden geclassificeerd als "resistent *in vitro*". Daarom kon, ondanks het feit dat uit de beschikbare gegevens geen negatieve ontwikkeling in de loop van de tijd blijkt, niet worden uitgesloten dat de resultaten die verkregen waren in de oude klinische onderzoeken,

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

die werden uitgevoerd toen het product werd ontwikkeld, geen weergave zijn van de klinische werkzaamheid in recentere uitbraken van varkensdysenterie. Er is echter geen precies klinisch breekpunt vastgesteld en uit de verstrekte gegevens lijkt het alsof de in-vitrogevoeligheid niet gecorreleerd was met de klinische werkzaamheid. Er zijn geen recente klinische gegevens ingediend om deze bewering te staven. De discrepantie zou te maken kunnen hebben met het feit dat verschillende darmbacteriën kunnen bijdragen aan de pathogenese van de ziekte, en de werkzaamheid zou kunnen worden verkregen in stammen met relatief hoge MIC-waardes als gevolg van een hoge lokale antibioticaconcentratie in de darm. Spectinomycine heeft geen significant klinisch effect op *B. hyodysenteriae*. Door de houder van de handelsvergunning wordt gespeculeerd dat spectinomycine een effect zou kunnen hebben op verwante pathogenen in verband met varkensdysenterie; een dergelijk effect is echter niet formeel *in vivo* op specifieke pathogenen aangetoond.

De in-vitrogevoeligheidsgegevens voor *Escherichia coli* en *Salmonella* waren niet uitgebreid maar omvatten wel gegevens uit een onlangs uitgevoerd pan-Europees MIC-onderzoek conform goede laboratoriumpraktijk (GLP) met 100 *E. coli*- en 100 *Salmonella*-isolaten uit klinische gevallen. In dit onderzoek varieerde de MIC van 4:8 µg/ml tot ≥256:512, met hoge MIC_{90}-waardes van >256 µg/ml voor spectinomycine en een schijnbaar bimodale spreiding. Dit is kenmerkend voor een significant percentage hoogwaardige resistentie, hoewel er geen vast klinisch breekpunt is gesteld. Dit zou deels verband kunnen houden met natuurlijke resistentie bij die bacteriesoorten.

De klinische werkzaamheid bij het voorgestelde doseringsregime van 10 mg/kg lichaamsgewicht (lg) gedurende 7 dagen bij varkensdysenterie werd gestaafd door twee identieke onderzoeken in laboratoriumomstandigheden en door twee klinische veldonderzoeken. Deze waren niet conform GLP of goede klinische praktijk (GKP) en de klinische en bacteriologische doelaandoening was niet goed gedefinieerd in de onderzoeksrapporten. Tevens was in een van de veldonderzoeken de doelaandoening een gemengde darm- en luchtweginfectie met *Salmonella* en *Mycoplasma*, die maar matig relevant is voor de geclaimde indicatie. De combinatie lincomycine-spectinomycine bleek ook superieur aan elke afzonderlijke werkzame stof. Hoewel in die onderzoeken doses werden uitgedrukt als concentraties in drinkwater zodat de feitelijke doses in termen van mg/kg lg alleen maar konden worden geschat, werden de schattingen voldoende dicht bij het aanbevolen regime geacht. Bovendien wordt het geharmoniseerde doseringsregime aanbevolen in veruit de meeste lidstaten.

Rekening houdend met alle gegevens is het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden gehandhaafd.

Ter ondersteuning van de indicatie voor proliferatieve enteropathie veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* werd een literatuurstudie over in-vitrogevoeligheidsgegevens ingediend, evenals twee oudere klinische werkzaamheidsonderzoeken.

De resultaten van de MIC-gegevens uit de literatuur, die maar een paar isolaten betreffen, wijzen globaal op hoge MIC-waardes voor zowel lincomycine als spectinomycine. Er is geen vastgesteld klinisch breekpunt.

In een immuniteitsonderzoek conform GLP werden varkens behandeld met de aanbevolen dosis van 10 mg/kg lg, maar gedurende 21 dagen in plaats van 7 dagen. De combinatie vertoonde gunstige effecten met betrekking tot vermindering van laesies en zoötechnische eindpunten, en de verspreiding van bacteriën werd volledig gestopt. De combinatie was superieur aan alleen lincomycine. In een multicentrisch veldonderzoek conform GKP werden varkens behandeld zoals aanbevolen, en was de medicatie met Linco-Spectin 100 gedurende 7 en 14 dagen effectief voor de behandeling van ileïtis bij varkens; er was geen baat bij het behandelen van varkens die langer dan 7 dagen last hadden van ileïtis.

Hoewel de schaarse beschikbare gegevens erop wijzen dat de in-vitroactiviteit van de werkzame stoffen tegen *L. intracellularis* matig is, kan worden gesteld dat, gezien het veel voorkomende gebruik van het product in de EU en het feit dat de farmacovigilantierapporten geen meldingen van gebrek aan werkzaamheid bevatten, de klinische situatie niet rechtstreeks correleert met de klinische werkzaamheid van het product. Dit kan het gevolg zijn van de gecombineerde intra- en extracellulaire werking van respectievelijk lincomycine en spectinomycine. Bovendien is *L. intracellularis*, net als *Brachyspira* spp. en andere atypische darmorganismen, waarschijnlijk afhankelijk van omstandigheden die in de darm door andere bacteriën worden gecreëerd.

Rekening houdend met alle gegevens is het CVMP van oordeel dat deze indicatie kan worden aanvaard.

De voorgestelde wachttijd van 0 dagen werd gestaafd door een residuonderzoek waarin varkens gedurende 7 dagen werden behandeld aan de hand van het voorgestelde geharmoniseerde doseringsregime van 10 mg/kg lg/dag, en wordt door het CVMP aanvaardbaar geacht.

Rekening houdend met de reikwijdte van deze verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 34, werd de voorgestelde indicatie voor *L. intracellularis* bij varkens aanvaardbaar geacht. Met betrekking tot *B. hyodysenteriae* werden, met inbegrip van de reeds genoemde punten, verschillende problemen geïdentificeerd:

- Alle moderne auteurs lijken het erover eens te zijn dat er wijdverbreide resistentie van *B. hyodysenteriae* tegen lincomycine is, hoewel er geen klinisch breekpunt beschikbaar is en het niet bekend is in welke mate stammen met verhoogde MIC's klinisch resistent zijn.
- Er zijn geen nieuwe klinische onderzoeken, veldonderzoeken of publicaties waaruit de effectiviteit van de lincomycine-spectinomycinecombinatie tegen moderne uitbraken van varkensdysenterie blijkt, op basis van de momenteel goedgekeurde doseringsregimes.

Het CVMP is echter van oordeel dat de indicatie voor *B. hyodysenteriae* dient te worden gehandhaafd, rekening houdend met de reikwijdte van deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 34.

Desalniettemin dient in rubriek 4.4 (Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is) van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) een duidelijke waarschuwing te worden opgenomen betreffende de mogelijkheid dat de behandeling faalt als gevolg van klinisch resistente stammen in *B. hyodysenteriae* en verwante Enterobacteriaceae (*E. coli*). Ook dient informatie betreffende de wijdverbreide afgenomen gevoeligheid bij *B. hyodysenteriae* en betreffende de bimodale spreiding bij *E. coli* te worden toegevoegd aan rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen). Informatie over het gebrek aan gegevens over de ontwikkeling van resistentie bij *L. intracellularis* dient eveneens te worden opgenomen in de voornoemde rubrieken van de SPC.

Kippen

De indicatie voor chronische ademhalingsziekte (*chronic respiratory disease* – CRD) in verband met *Mycoplasma gallisepticum* en *E. coli* werd gestaafd door twee recente MIC-onderzoeken en door oudere MIC-gegevens uit de literatuur. Bovendien werd, in aanvulling op oude experimentele en klinische veldonderzoeken naar de werkzaamheid, een recent particulier immuniteitsonderzoek gepresenteerd, waarin in totaal 210 kippen werden gebruikt om de werkzaamheid van het product tegen geïnduceerde *E. coli* en/of *M. gallisepticum*-infectie te testen.

In de voorgestelde geharmoniseerde SPC werden alle verwijzingen naar profylactische behandeling verwijderd, wat door het CVMP werd bevestigd.

Met de in-vitrogevoeligheidsgegevens voor *M. gallisepticum* werd een nieuw MIC-onderzoek naar lincomycine-spectinomycine (verhouding 1:2) uitgevoerd op 60 isolaten, en dit liet een MIC-bereik van

[0,25:0.5 – 8:16 µg/ml] zien, en MIC_{50}/MIC_{90}-waardes van respectievelijk 0,5:1 en 2:4 µg/ml. Globaal gezien, en tevens rekening houdend met oudere literatuurgegevens, zijn het relatief smalle MIC-bereik en de lage MIC_{50}- en MIC_{90}-waardes, in combinatie met een monomodale spreiding, kenmerkend voor een laag resistentieniveau dat zich niet verder lijkt te ontwikkelen. De combinatie kan een synergistisch effect hebben in *Mycoplasma*, maar de klinische significantie hiervan werd niet onderzocht.

Voor *E. coli* vertoonde een onlangs uitgevoerd pan-Europees MIC-onderzoek met 67 kippenisolaten en 33 kalkoenisolaten een breed MIC-bereik (van 2:4 tot ≥256:512 µg/ml), een hoge spectinomycine-MIC_{90} (256 µg/ml) en een bimodale spreiding. Globaal gezien en tevens rekening houdend met de oudere literatuurgegevens, werd een klinische-resistentiepercentage van ten minste 10% gesuggereerd. Dit kan deels het gevolg zijn van natuurlijke resistentie. Opnieuw is echter geen vast breekpunt gesteld. Er is geen bewijs dat deze situatie zich verder ontwikkelt.

Het is van de farmacokinetische eigenschappen van spectinomycine bekend dat slechts verwaarloosbare hoeveelheden worden geabsorbeerd vanuit de darm en dat het gehalte in het bloed in elk geval geen MIC-concentraties bereikt in de luchtwegen van kippen na orale toediening; bovendien is spectinomycine polair en passeert het niet snel membranen en verspreidt het zich ook niet snel naar de intracellulaire ruimte. Op basis van in-vitrotests is verondersteld dat in de darm een metaboliet of afbraakproduct van spectinomycine werd geproduceerd dat in staat was de infectieplaats te bereiken en de *E. coli*-hechting aan de slijmvliezen van de luchtwegen te verstoren, maar dit is niet gevalideerd (Goren *et al.*, 1988)[2]. Het is dus onduidelijk of een combinatieproduct voor deze indicatie een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van een monotherapieproduct (bijv. lincomycine).

Diverse oude immuniteitslaboratoriumonderzoeken hebben de werkzaamheid van de combinatie tegen experimentele inoculatie met *Mycoplasma spp.* en/of *E. coli* bij kippen aangetoond. De werkzaamheid bleek beter dan met alleen lincomycine, en iets beter dan met alleen spectinomycine. De gebruikte doseringsregimes waren echter zeer onduidelijk en variëren mogelijk van de voorgestelde dosis van 50 mg/kg lg/dag tot de hoogste goedgekeurde dosis van 150 mg/kg lg. In een onlangs ingediend immuniteitsonderzoek conform GKP bleek het gebruikte product met 50 mg/kg/dag gedurende 7 dagen effectief in het verminderen van de klinische symptomen en laesies bij experimentele infectie van kippen met *E. coli* en/of *M. gallisepticum*, hoewel het bacteriële re-isolatiepercentage hoog was – en de vermindering was niet statistisch significant voor *E. coli* – en de MIC-waardes van de infectiestammen zich aan het allerlaagste uiteinde van het in de MIC-onderzoeken vastgestelde bereik bevonden. Dit onderzoek was het enige formele bewijs van het voordeel van de dosis van 50 mg/kg lg, en de verkregen immuniteit was slechts licht tot matig, zonder geobserveerde sterfte.

In oudere veldonderzoeken werd doorgaans een dosisregime van 150 mg/kg lg gebruikt in de eerste fase, gevolgd door 50 mg/kg lg in de tweede fase; ze werden beschouwd als weinig relevant aangezien ze gericht waren op systematische profylaxe en zoötechnische/economische eindpunten. De geharmoniseerde dosis van 50 mg/kg lg is globaal gezien de laagste goedgekeurde van de nationale registraties en de vaakst geven aanbeveling voor alleen behandeling.

Aangezien spectinomycine slecht wordt geabsorbeerd door het maag-darmkanaal en niet snel membranen passeert, kan de werkzaamheid ervan ten minste gedeeltelijk verband houden met niet-specifieke effecten op de darmflora of met de effecten van een metaboliet.

Daarnaast zijn het langdurig gebruik van het product en de afwezigheid van een gemeld gebrek aan werkzaamheid in de farmacovigilantiegegevens geregistreerd.

De wachttijd wordt onderbouwd door een onderzoek waarin kippen werden behandeld met 500 mg/kg lg gedurende de eerste week van hun leven en met 60 mg/kg gedurende de derde week

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

van hun leven; de depletiefollow-up werd pas na de tweede fase uitgevoerd. De voorgestelde wachttijd van 5 dagen wordt door het CVMP voldoende geacht wanneer kippen worden behandeld aan de hand van het voorgestelde geharmoniseerde doseringsregime van 50 mg/kg lg/dag gedurende 7 dagen.

Na een algehele beoordeling in het kader van de harmonisatie van een reeds goedgekeurd product, en om de onderstaande redenen, is het CVMP van oordeel dat 50 mg/kg lg gedurende 7 dagen kan worden aanvaard als de geharmoniseerde dosis bij kippen:

- Een dosis van 50 mg/kg lg is de meest frequente aanbeveling voor “behandeling” in de betreffende SPC's. In diverse andere SPC's wordt de dosis uitgedrukt als drinkwaterconcentratie die bij een significant deel van de dieren neerkomt op ongeveer 50 mg/kg lg.
- In het onlangs ingediende klinische-werkzaamheidsonderzoek bracht het product duidelijk verbetering van klinische tekenen van CRD teweeg en verminderde het de mate van bacteriële invasie. Het was het enige beschikbare onderzoek waarin de dosis van 50 mg/kg lg duidelijk gunstig bleek te zijn in een behandelcontext, hoewel de provocatie vrij licht was (er werd bijv. geen sterfte geregistreerd).
- De resistentie tegen de betreffende middelen bij de doelbacteriën vertoont geen ongunstige ontwikkeling in de loop van de tijd en wekt geen grotere bezorgdheid dan voor andere middelen die op vergelijkbare wijze worden gebruikt.
- Een schadelijke verschuiving naar het gebruik van andere moleculen die als belangrijker worden beschouwd voor de volksgezondheid (bijv. fluorchinolonen) zou zich kunnen voordoen indien het product voor kippen wordt ingetrokken.

Derhalve werd door het CVMP geoordeeld dat de indicatie bij kippen dient te worden gehandhaafd maar wel als volgt moet worden aangepast: “Voor de behandeling en preventie van CRD veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *E. coli*, gepaard gaande met een laag sterftepercentage. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.”

Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Deze baten-risicobeoordeling wordt uitgevoerd in het kader van artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG, die in de huidige procedure het doel heeft binnen de EU harmonisatie te bereiken van de registratievoorwaarden voor het product Linco-Spectin 100 (en verwante namen). De verwijzing leidt tot volledige harmonisatie van de productinformatie. Deze evaluatie is gericht op kwesties met betrekking tot de harmonisatie waardoor de baten-risicoverhouding kan veranderen.

Linco-Spectin 100 (en verwante namen) is een poeder voor gebruik in drinkwater dat de werkzame stoffen lincomycine (222 mg/g) en spectinomycine (444,7 mg/g) bevat. Het is geregistreerd in 24 EU-lidstaten. De eerste handelsvergunning werd verleend in 1972.

Beoordeling van de voordelen

Directe voordelen

Varkens

Het product wordt in veel EU-lidstaten al enkele decennia gebruikt bij de voorgestelde indicaties (varkensdysenterie en proliferatieve enteropathie), op basis van de complementaire activiteitsspectra van lincomycine en spectinomycine op de primaire pathogenen *B. hyodysenteriae* en *L. intracellularis* en de mogelijk gerelateerde darmpathogenen zoals *E. coli*.

De klinische werkzaamheid bij varkensdysenterie met een doseringsregime dicht bij het aanbevolen geharmoniseerde regime van 10 mg/kg lg gedurende 7 dagen wordt onderbouwd door oudere klinische laboratorium- en veldonderzoeken, ondanks het feit dat deze niet voldoen aan GLP of GKP en dat de klinische en bacteriologische criteria voor inclusie niet altijd precies zijn gedefinieerd in de onderzoeksrapporten. Lincomycine en spectinomycine bleken effectiever dan elk van de stoffen afzonderlijk.

De klinische werkzaamheid tegen proliferatieve enteropathie wordt onderbouwd door een laboratoriumonderzoek conform GLP en een multicentrisch veldonderzoek conform GKP, behalve dat de dieren in het laboratoriumonderzoek gedurende 21 dagen werden behandeld. De combinatie bleek superieur aan alleen lincomycine. In het immuniteitsonderzoek leek de bacteriële infectie te zijn uitgeroeid.

Literatuurgegevens wijzen erop dat verminderde gevoeligheid bij *B. hyodysenteriae* tot op zekere hoogte kan worden overwonnen door de hoge concentraties die lokaal worden bereikt. Ondanks de slechte in-vitroactiviteit van de werkzame stoffen tegen *L. intracellularis*, kan de combinatie effectief zijn als gevolg van de gecombineerde intra- en extracellulaire werking van respectievelijk lincomycine en spectinomycine. Bovendien kan de werkzaamheid worden beïnvloed door de omstandigheden die in de darm zijn gecreëerd door diverse verwante darmbacteriën.

In farmacovigilantierapporten is geen gebrek aan werkzaamheid van Linco-Spectin 100 gemeld bij de aanbevolen indicaties bij varkens.

<u>Kippen</u>

Bij kippen is het product reeds in veel EU-lidstaten geïndiceerd voor de behandeling van CRD in verband met *Mycoplasma* en/of *E. coli.* Het meest voorkomende doseringsadvies voor behandeling is 50 mg/kg lg/dag*;* enkele SPC's adviseren 150 mg/kg lg en sommige andere geven alleen een concentratie in water, die ongeveer overeenkomt met 50 mg/kg lg.

Hoewel het werkingsmechanisme op systemisch niveau van oraal toegediende spectinomycine niet nader wordt toegelicht, lijken het klinische voordeel ervan en het voordeel van de combinatie te zijn aangetoond in diverse oudere laboratoriumimmuniteitsonderzoeken; de in deze onderzoeken toegepaste doseringsregimes kunnen echter alleen worden geschat en variëren waarschijnlijk van de geharmoniseerde dosis van 50 mg/kg lg/dag tot ten minste de hoogste goedgekeurde dosis van 150 mg/kg lg/dag. De oudere veldonderzoeken werden uitgevoerd in een context van systematische profylaxe en er werden doseringsregimes gebruikt in twee fases; de omstandigheden van die onderzoeken bieden geen onderbouwing voor de voorgestelde dosis van 50 mg/kg lg.

In een onlangs ingediend immuniteitsonderzoek conform GKP bleek het gebruik van het product in een dosering van 50 mg/kg/dag gedurende 7 dagen effectief in het verminderen van klinische symptomen, laesies en bacteriologische re-isolatie bij experimentele infectie van kippen met *E. coli* en/of *M. gallisepticum*, hoewel het bacteriële re-isolatiepercentage hoog was, met een niet statistisch significante vermindering voor *E. coli*, en de MIC van de infectiestammen laag was in vergelijking met de meeste veldstammen. Dit onderzoek is het enige formele bewijs van het voordeel van de dosis van 50 mg/kg lg, en de verkregen provocatie was slechts licht tot matig, zonder geobserveerde sterfte.

In farmacovigilantierapporten is geen gebrek aan werkzaamheid van Linco-Spectin 100 gemeld bij de voorgestelde geharmoniseerde indicatie bij kippen.

Indirecte voordelen

Met name bij luchtwegaandoeningen bij kippen zou de beschikbaarheid van Linco-Spectin 100 het gebruik kunnen beperken van andere antibiotica die worden beschouwd als essentiëler voor de gezondheid van mens en dier, bijv. fluorchinolonen.

Beoordeling van de risico's

Aangezien de door het CVMP aanbevolen doseringsregimes niet verhoogd zijn en de indicaties niet zijn uitgebreid ten aanzien van de indicaties die in de meeste SPC's zijn goedgekeurd, levert de beoordeling van de tolerantie bij de doelsoort geen nieuwe punten van zorg op. Voor varkens, kippen en kalkoenen zijn oude tolerantieonderzoeken beschikbaar. De tolerantie wordt nog steeds adequaat weergegeven door de geharmoniseerde teksten voor de rubrieken 4.5 (i) (Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren), 4.6 (Bijwerkingen (frequentie en ernst)) en 4.10 (Overdosering) van de samenvatting van de productkenmerken.

Aangezien de doseringsregimes en indicaties niet zijn uitgebreid, is er ook geen wijziging in de beoordeling van de gebruikersveiligheid.

De consumentenveiligheid blijft gewaarborgd door de aanbevolen geharmoniseerde wachttijden van 0 dagen bij varkens en 5 dagen bij kippen.

De aanbevolen geharmoniseerde doseringsregimes leiden niet tot verhoogde blootstelling van de omgeving aan de werkzame stoffen.

De mogelijke resistentie die door lincomycinegebruik bij dieren wordt gegenereerd, kan invloed hebben op de gezondheid van dieren, onder meer door kruisresistentie met macroliden. Resistentie tegen macroliden en lincosamiden is opgedoken in dierpathogenen en komt bij sommige soorten veel voor. Bij *Brachyspira hyodysenteriae* zijn bijna alle isolaten ten minste resistent met betrekking tot de *in vitro* wild-typegevoeligheid. Daarom kan, ook al blijkt uit de ingediende literatuurgegevens geen negatieve ontwikkeling in de loop van de tijd, niet worden uitgesloten dat de resultaten die verkregen zijn in de oude klinische onderzoeken, die werden uitgevoerd toen het product werd ontwikkeld, geen weergave zijn van de klinische werkzaamheid in recentere uitbraken van varkensdysenterie.

Hoewel dit risico niet eenduidig beoordeeld is, is de mogelijkheid van impact op de gezondheid van de mens door kruisresistentie tegen clindamycine en andere stoffen van de MLS-groep (macroliden, lincosamiden en streptograminen) een realiteit. Menselijke en dierlijke bacteriën delen dezelfde resistentiedeterminanten. Resistentie kan een directe zorg zijn wanneer zij zoönotische pathogenen beïnvloedt zoals *Campylobacter* en *Enterococcus*, of kan horizontaal worden overgedragen op menselijke pathogenen via mobiele genetische elementen. MLS-antibiotica worden door de WHO (AGISAR, 2009)[3] vermeld als van essentieel belang voor de behandeling van bepaalde zoönotische infecties bij de mens (zoals *Campylobacter*-infecties).

Risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen

Het mogelijke risico van ontwikkeling van resistentie die invloed kan hebben op de werkzaamheid van het product en de algehele gezondheid van mens en dier, wordt beperkt door:

- de beperking van de indicaties tot die welke voldoende gestaafd worden door werkzaamheidsgegevens;
- de verwijdering van alle aanbevelingen voor profylactisch gebruik;
- de opname van informatie over de resistentiestatus en waarschuwingen over verstandig gebruik met betrekking tot resistentie, in de rubrieken 4.4 (Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is), 4.5 (i) (Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren) en 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen) van de samenvatting van de productkenmerken.

[3] Report of the first meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), 15-19 June 2009, http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

Na beoordeling van de beschikbare gegevens is het CVMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor de doelsoort varkens positief blijft. De mogelijke impact op de klinische werkzaamheid van het hoge in-vitroresistentiepercentage waarvan *B. hyodysenteriae* blijk geeft, werd niet in recente klinische onderzoeken beoordeeld; in de context van deze verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 34, gericht op het harmoniseren van de registratievoorwaarden van een reeds goedgekeurd product, werd echter geoordeeld dat de indicatie niet op die grond mag worden verwijderd.

Bij kippen wordt voorgesteld, om het feit weer te geven dat in het enige onderzoek waarin formeel de werkzaamheid van de dosis van 50 mg/kg tegen klinische tekenen van CRD en laesies is aangetoond, de provocatie licht tot matig was zonder geregistreerde sterfte, de indicatie als volgt te wijzigen:

“Voor de behandeling en preventie van chronische ademhalingsziekte (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *E. coli*, en gepaard gaande met een laag sterftepercentage.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.”

De algehele baten-risicoverhouding van het product voor gebruik bij varkens en kippen werd positief geacht behoudens de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende dat

- het CVMP van oordeel was dat de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de handelsvergunning werden voorgesteld, heeft beoordeeld en alle overige ingediende gegevens heeft bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen voor Linco-Spectin 100 en verwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

< Fantasie naam > 222 mg/g + 444,7 mg/g poeder voor drinkwater voor varkens en kippen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzame bestanddelen:

Lincomycine (als lincomycine-hydrochloride):	222 mg
Spectinomycine (als spectinomycine sulfaat tetrahydraat):	444,7 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Varken en kip

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varken:
Koppeltherapie, waarbij ziekteverschijnselen bij een aantal dieren in het koppel zijn vastgesteld, van dysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*. Koppeltherapie, waarbij ziekteverschijnselen bij een aantal dieren in het koppel zijn vastgesteld, van porcine proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* en geassocieerde darmpathogenen *(Escherichia coli)*.
De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet zijn vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

Kip:
Koppeltherapie, waarbij ziekteverschijnselen bij een aantal dieren in het koppel zijn vastgesteld, van chronic respiratory disease (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *E. coli*, en geassocieerd met een lage mortaliteitsgraad.
De aanwezigheid van de ziekte in het koppel moet zijn vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken in geval van verstoorde leverfunctie.
Zorg ervoor dat konijnen, knaagdieren (bijvoorbeeld chinchilla's, hamsters, cavia's), paarden en herkauwers geen toegang hebben tot water of voer met lincomycine. Inname door deze diersoorten kan leiden tot ernstige gastro-intestinale effecten.
Niet gebruiken bij leghennen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Een aanzienlijk deel van de stammen van *E. coli* vertoont hoge MIC-waarden (minimale inhiberende concentratie) tegen de combinatie van lincomycine en spectinomycine en kunnen klinisch resistent zijn, hoewel er geen breekpunt is gedefinieerd.
Vanwege technische beperkingen is de gevoeligheid van *L. intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen. Gegevens over de mate van lincomycine-spectinomycine-resistentie in die soort ontbreken.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Resistentie tegen lincomycine is wijdverspreid in *B. hyodysenteriae* en kan leiden tot klinisch falen van een behandeling.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën
Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen lincomycine-spectinomycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het oraal gebruik van preparaten die lincomycine bevatten is alleen geïndiceerd in varkens en kippen. Zorg ervoor dat andere dieren geen toegang hebben tot het gemedicineerde water. Lincomycine kan leiden tot ernstige gastro-intestinale stoornissen in andere diersoorten.

Herhaald of langdurig gebruik moet worden vermeden, door middel van het verbeteren van de bedrijfsvoering en desinfectiemaatregelen.

De diagnose moet worden heroverwogen wanneer er na 5 dagen geen verbetering wordt gezien.

Zieke dieren hebben een verminderde eetlust en een veranderd drinkpatroon. Ernstig zieke dieren dienen dientengevolge parenteraal gemedicineerd te worden.

Dit poeder is alleen voor gebruik in drinkwater en moet voor gebruik worden opgelost.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor lincomycine, spectinomycine of gemalen sojabonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Er dient zorg gedragen te worden dat er geen stof vrijkomt en geïnhaleerd wordt. Vermijd huid- en oogcontact.
Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit goedgekeurde stofmaskers (óf een wegwerp halfgelaatsmasker conform de Europese norm EN149 óf een niet-wegwerp volgelaatsmasker conform de Europese norm EN 140 met een filter EN 143), handschoenen en veiligheidsbrillen moeten worden gedragen bij het hanteren en mengen van het product.
Direct na gebruik de handen en alle blootgestelde huid wassen met zeep en water.
In geval van optreden van symptomen zoals huiduitslag of aanhoudende irritatie van de ogen,, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Bij aanvang van de behandeling zijn gevallen van diarree of zachte ontlasting en/of ontsteking van de peri-anale regio waargenomen bij gezonde varkens. De symptomen verdwenen zonder stopzetten van de behandeling binnen 5 tot 8 dagen.

In zeldzame gevallen zijn ook prikkelbaarheid/excitatie en huiduitslag/pruritus waargenomen. Allergische/overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam maar kunnen voorkomen, en vereisen het stopzetten van de behandeling met het diergeneesmiddel. Een symptomatische behandeling moet worden ingesteld.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:
- Zeer vaak bij (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling).
- Vaak (1 tot 10 van de 100 dieren).
- Soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren).
- Zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren).
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Varken:
De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie.
Studies in honden en ratten hebben voor lincomycine en spectinomycine geen bewijs geleverd vooreffecten op de vruchtbaarheid of foetotoxische of teratogene effecten..
Lincomycine wordt uitgescheiden in de melk.
Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Kip:
Niet gebruiken bij vogels in de legperiode.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In het algemeen moet het vermengen met andere medicijnen worden vermeden.
De combinatie van lincosamiden en macroliden is antagonistisch, door competitieve binding aan de doelplaatsen. Combinatie met anaesthetica kan mogelijk leiden tot neuromusculaire blokkade.
Niet toedienen met kaoline of pectine, omdat deze de absorptie van lincomycine aantasten. Indien gelijktijdige toediening nodig is, houd dan een periode van twee uur aan tussen de toedieningen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor gebruik in drinkwater.

Aanbevolen doseringen:

Varken: 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 7 dagen. Dit komt overeen met 15 mg poeder per kg lichaamsgewricht per dag gedurende 7 dagen.
Kip: 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 7 dagen. Dit komt overeen met 75 mg poeder per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 7 dagen.

Behandeling dient te worden gestart zodra de eerste klinische symptomen verschijnen.

Voor de bereiding van het drinkwater, zal de opnamesnelheid van het in water opgeloste diergeneesmiddel afhangen van het lichaamsgewicht van de dieren en hun werkelijke dagelijkse wateropname.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dienen het gemiddelde lichaamsgewicht van de groep dieren en de gemiddelde dagelijkse wateropname zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

Gedurende de behandeling dient het gemedicineerde drinkwater de enige bron van drinkwater te zijn. Gemedicineerd water dat niet binnen 24 uur is geconsumeerd moet worden afgevoerd.

Indien ziekte gepaard gaat met een significante afname van de wateropname, moet zo nodig parenterale behandeling worden opgestart.

Gebruik de volgende aanwijzingen als basis voor de precieze berekening van de opnamesnelheid van het in water opgeloste diergeneesmiddel.

Varken:

Gebruik de volgende formule om het volume van verdunning (in liter drinkwater) dat nodig is voor 150 g van het diergeneesmiddel vast te stellen:

$$\text{Volume (L) voor 150 g van het diergeneesmiddel} = \frac{\text{10.000 x [dagelijkse wateropname per dier (L)]}}{\text{Gemiddelde lichaamsgewicht van 1 varken (kg)}}$$

Bij varkens komt 150 g van het diergeneesmiddel overeen met de dosering voor 10.000 kg lichaamsgewicht per dag.

Ter indicatie, de standaard wateropname varieert rond de 0,15 L per kg lichaamsgewicht per dag. In de onderstaande tabel staat de hoeveelheid water die moet worden gebruikt voor het verdunnen van 150 g van het diergeneesmiddel.

Water opname	150 g poeder = 100 g antibiotische activiteit moet worden verdund in…
0,1 L per kg lichaamsgewicht per dag	1.000 L drinkwater
0,15 L per kg lichaamsgewicht per dag	1.500 L drinkwater
0,2 L per kg lichaamsgewicht per dag	2.000 L drinkwater
0,25 L per kg lichaamsgewicht per dag	2.500 L drinkwater

Kip:

Gebruik de volgende formule om het volume van verdunning (in liter drinkwater) dat nodig is voor 150 g van het diergeneesmiddel vast te stellen:

$$\text{Volume (L) voor 150 g van het diergeneesmiddel} = \frac{\text{2000 x [dagelijkse wateropname per dier (L)]}}{\text{Gemiddelde lichaamsgewicht van 1 dier (kg)}}$$

Bij kippen komt 150 g van het diergeneesmiddel overeen met de dosering voor 2.000 kg lichaamsgewicht per dag.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

In geval van overdosering in varkens kunnen veranderingen in de consistentie van de feces (zachte feces en/of diarree) worden waargenomen.

Bij kippen die werden behandeld met een aantal keer de aanbevolen dosering, werd vergroting van het caecum en abnormale caecuminhoud waargenomen.
In geval van accidentele overdosering dient de behandeling worden onderbroken en opnieuw gestart met de aanbevolen dosering.

4.11 Wachttermijn

Varken:
(Orgaan)vlees: nul dagen
Kip:
(Orgaan)vlees: 5 dagen

Niet toegestaan voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren, inclusief opfokleghennen die bestemd zijn voor het produceren van eieren voor humane consumptie.

Dieren mogen niet worden geslacht voor humane consumptie gedurende de behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica voor systemisch gebruik, lincomycine combinaties.
ATCvet-code: QJ01FF52

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Het diergeneesmiddel is een combinatie van twee antibiotica, lincomycine en spectinomycine, met een complementair werkingsspectrum.

Lincomycin
Lincomycine is een lincosamide antibioticum geïsoleerd uit *Streptomyces lincolnensis* dat de eiwitsynthese remt. Lincomycine bindt aan de 50S-subunit van het bacteriële ribosoom dicht bij het peptidyltransferasecentrum en interfereert met het verlengingsproces van de peptideketen door de vorming van de 50S-subunit te remmen en door stimulatie van de ribosomale peptidyl-tRNA-dissociatie.
Lincomycine is werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën, bepaalde anaërobe Gram-negatieve bacteriën (zoals *Brachyspira hyodysenteriae*) en mycoplasma's. Het is weinig tot niet werkzaam tegen Gram-negatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*.
Hoewel lincosamiden gewoonlijk beschouwd worden als bacteriostatisch, is de werking afhankelijk van de gevoeligheid van het organisme en de concentratie van het antibioticum. Lincomycine kan zowel bactericide als bacteriostatisch zijn.
Resistentie tegen lincomycine wordt vaak overgedragen door plasmide-gebonden factoren (*erm*-genen) die coderen voor methylases die de ribosomale bindingsplaats modificeren en frequent leiden tot kruisresistentie tegen andere antimicrobiële middelen van de MLSb-groep. Het meest voorkomende mechanisme in *B. hyodysenteriae* en mycoplasma's is echter het veranderen van de bindingsplaats door mutaties (chromosomale resistentie). Lincomycineresistentie gemedieerd door effluxpompen, of door inactiverende enzymen, is ook beschreven. Vaak is er volledige kruisresistentie tussen lincomycine en clindamycine.

Resistentie tegen lincomycine kan snel ontstaan in *B. hyodysenteriae*, en de meeste onderzochte isolaten lieten *in vitro* een afname in gevoeligheid zien.

Spectinomycine
Spectinomycine is een aminocyclitol antibioticum geïsoleerd uit *Streptomyces spectabilis*. Het is bacteriostatisch en is werkzaam tegen *Mycoplasma*-spp. en tegen sommige Gram-negatieve bacteriën zoals *E. coli*.
Het mechanisme waardoor oraal toegediende spectinomycine, ondanks matige absorptie, inwerkt op systemische pathogenen is niet volledig opgehelderd en berust mogelijk gedeeltelijk op een indirect effect op de darmflora of op effecten van een metaboliet(en).
Chromosomale ééntraps-mutatie tot een hoog niveau van spectinomycineresistentie ontwikkelt zich in veel darmbacteriën (zoals *E. coli*). Plasmide-gemedieerde resistentie komt minder vaak voor. Stammen met chromosomale resistentie laten geen kruisresistentie met aminoglycosiden zien.

In *E. coli* en *Salmonella*-spp. lijkt de MIC-verdeling bimodaal te zijn, met een significant aantal stammen dat hoge waardes laten zien; dit kan gedeeltelijk overeenkomen met natuurlijke (intrinsieke) resistentie.

Zowel *in vitro* studies als klinische effectiviteitstudies laten zien dat de lincomycine-spectinomycine combinatie werkzaam is tegen *Lawsonia intracellularis*.
Als gevolg van technische beperkingen is de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen. Gegevens over de mate van resistentie in die soort ontbreken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lincomycine
Na orale toediening bij varkens wordt lincomycine snel geabsorbeerd. Een enkele orale toediening van lincomycinehydrochloride aan varkens in een dosering van circa 22, 55 en 100 mg/kg lichaamsgewicht, leidde tot dosisafhankelijke lincomycine-plasmaspiegels, gemeten gedurende 24-36 uur na toediening. Maximale plasmaspiegels werden vier uur na toediening gezien. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij varkens na een enkele orale dosis van 4,4 en 11,0 mg/kg lichaamsgewicht. Spiegels waren meetbaar gedurende 12 tot 16 uur, met piekconcentraties op 4 uur. Een enkele orale dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend aan varkens om de biologische beschikbaarheid te bepalen. De orale absorptie van lincomycine bleek 53% ± 19% te zijn.

Herhaalde toediening aan varkens met dagelijkse orale doses van 22 mg lincomycine/kg lichaamsgewicht gedurende 3 dagen gaf geen aanwijzingen voor accumulatie van lincomycine bij de diersoort, zonder meetbare plasmaspiegels van het antibioticum 24 uur na toediening.

Farmacokinetische studies naar lincomycine bij varkens tonen aan dat lincomycine biologisch beschikbaar is na intraveneuze, intramusculaire of orale toediening. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd bij alle toedieningwegen bij varkens is 2,82 uur.

Bij kippen die behandeld werden met het diergeneesmiddel via het drinkwater in een doeldosering van 50 mg/kg lichaamsgewicht van totale activiteit (in een ratio van 1:2 lincomycine: spectinomycine) gedurende zeven aaneengesloten dagen, werd C_{max} na eerste maal aanbieden van gemedicineerd water berekend op 0,0631 µg/ml. C_{max} werd 4 uur na aanbieden van het gemedicineerde water gezien.

Spectinomycine
Studies in verscheidene diersoorten hebben aangetoond dat spectinomycine na orale toediening beperkt wordt opgenomen door de darm (minder dan 4-7%). Spectinomycine toont geringe neiging tot eiwitbinding en is slecht vetoplosbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat
Lactose

6.2 Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: *nationaal te implementeren.*
Houdbaarheid na verdunning en reconstitutie volgens instructies: 24 uur.
Gemedicineerd water dat niet binnen 24 uur is opgedronken dient te worden afgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.
Op een droge plaats bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte HDPE flacon met 150 g of 1,5 kg poeder voor orale oplossing met een witte verzegelde LDPE deksel.
Dubbele LDPE zak met 4,5 kg poeder in een verzegelde polypropyleen pot met een polypropyleen deksel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationaal te implementeren

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal te implementeren

KANALISATIE

Nationaal te implementeren

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE flacon met 150 g of 1,5 kg poeder
HDPE zak in PP pot met 4,5 kg poeder

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasie naam> 222 mg/g + 444,7 mg/g poeder voor drinkwater voor varkens en kippen

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per gram:

Lincomycine (als lincomycine-hydrochloride):	222 mg
Spectinomycine (als spectinomycinesulfaat tetrahydraat):	444,7 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater

4. VERPAKKINGSGROOTTE

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken en kip

6. INDICATIES

Lees vóóor gebruik de bijsluiter

7. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG, AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Lees vóór gebruik de bijsluiter

8. WACHTTERMIJN

Varken: (orgaan)vlees: nul dagen
Kip: (orgaan)vlees: 5 dagen
Niet toegestaan voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren of bestemd zijn voor productie van eieren voor humane consumptie.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Lees vóór gebruik de bijsluiter

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Houdbaarheid na verdunning en reconstitutie volgens instructies: 24 uur.
Gemedicineerd water dat niet binnen 24 uur is opgedronken dient te worden afgevoerd.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet bewaren boven 25 °C.
Op een droge plaats bewaren.

12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot:

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

<Fantasie naam> 222 mg/g + 444,7 mg/g poeder voor drinkwater voor varkens en kippen

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Nationaal te implementeren

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:
Nationaal te implementeren

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasie Naam> 222 mg/g + 444,7 mg/g poeder voor drinkwater voor varkens en kippen

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per gram:

Werkzame bestanddelen:

Lincomycine (als lincomycine-hydrochloride):	222 mg
Spectinomycine (als spectinomycinesulfaat tetrahydraat):	445 mg

Hulpstoffen:
Natriumbenzoaat, lactose

4. INDICATIES

Varken:
Koppeltherapie, waarbij ziekteverschijnselen bij een aantal dieren in het koppel zijn vastgesteld, van dysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*. Koppeltherapie, waarbij ziekteverschijnselen bij een aantal dieren in het koppel zijn vastgesteld, van porcine proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* en geassocieerde darmpathogenen *(Escherichia coli)*.
De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet zijn vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

Kip:
Koppeltherapie, waarbij ziekteverschijnselen bij een aantal dieren in het koppel zijn vastgesteld, van chronic respiratory disease (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *E. coli*, en geassocieerd met een lage mortaliteitsgraad.
De aanwezigheid van de ziekte in het koppel moet zijn vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

5. CONTRA-INDICATIE(S)

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken in geval van verstoorde leverfunctie.
Zorg ervoor dat konijnen, knaagdieren (bijvoorbeeld chinchilla's, hamsters, cavia's), paarden en herkauwers geen toegang hebben tot water of voer met lincomycine. Inname door deze diersoorten kan leiden tot ernstige gastro-intestinale effecten.

Niet gebruiken bij leghennen.

6. BIJWERKINGEN

Bij aanvang van de behandeling zijn gevallen van diarree of zachte ontlasting en/of ontsteking van de peri-anale regio waargenomen bij gezonde varkens. De symptomen verdwenen zonder stopzetten van de behandeling verdwenen deze symptomen binnen 5 tot 8 dagen.
In zeldzame gevallen zijn ook prikkelbaarheid/ excitatie en huiduitslag/pruritus waargenomen. Allergische/ overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen en vereisen het stopzetten van de behandeling met het diergeneesmiddel. Een symptomatische behandeling moet worden ingesteld.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:
- Zeer vaak bij (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling).
- Vaak (1 tot 10 van de 100 dieren).
- Soms (1 tot 10 van de 1.000 dieren).
- Zelden (1 tot 10 van de 10.000 dieren).
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken en kip.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik in drinkwater.

Aanbevolen doseringen:

Varken:3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 7 dagen. Dit komt overeen met 15 mg poeder per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 7 dagen.

Kip: 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 7 dagen. Dit komt overeen met 75 mg poeder per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 7 dagen.

Behandeling dient te worden gestart zodra de eerste klinische symptomen verschijnen.

Voor de bereiding van het drinkwater, zal de opname snelheid van het in water opgeloste diergeneesmiddel afhangen van het lichaamsgewicht van de dieren en hun werkelijke dagelijkse wateropname.

Teneinde een juiste dosering te bepalen, dienen het gemiddelde lichaamsgewicht van de groep dieren en de gemiddelde dagelijkse wateropname zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

Gedurende de behandeling dient het gemedicineerde drinkwater de enige bron van drinkwater te zijn. Gemedicineerd water dat niet binnen 24 uur is geconsumeerd moet worden afgevoerd.

Indien ziekte gepaard gaat met een significante afname van de wateropname, moet zo nodig parenterale behandeling worden opgestart.

Gebruik de volgende aanwijzingen als basis voor de precieze berekening van de opnamesnelheid van het in water opgeloste diergeneesmiddel.

Varken:

Gebruik de volgende formule om het volume van verdunning (in liter drinkwater) dat nodig is voor 150 g van het diergeneesmiddel vast te stellen:

$$\text{Volume (L) voor 150 g van het diergeneesmiddel} = \frac{10000 \times [\text{dagelijkse wateropname per dier (L)}]}{\text{Gemiddelde lichaamsgewicht van 1 varken (kg)}}$$

Bij varkens komt 150 g van het diergeneesmiddel overeen met de dosering voor 10.000 kg lichaamsgewicht per dag.

Ter indicatie, de standaard wateropname varieert rond de 0,15 L per kg lichaamsgewicht per dag. In de onderstaande tabel staat de hoeveelheid water die moet worden gebruikt voor het verdunnen van 150 g van het diergeneesmiddel.

Water opname	150 g poeder = 100 g antibiotische activiteit moet worden verdund in…
0,1 L per kg lichaamsgewicht per dag	1000 L drinkwater
0,15 L per kg lichaamsgewicht per dag	1500 L drinkwater
0,2 L per kg lichaamsgewicht per dag	2000 L drinkwater
0,25 L per kg lichaamsgewicht per dag	2500 L drinkwater

Kip:

Gebruik de volgende formule om het volume van verdunning (in liter drinkwater) dat nodig is voor 150 g van het diergeneesmiddel vast te stellen:

$$\text{Volume (L) voor 150 g van het diergeneesmiddel} = \frac{2000 \times [\text{dagelijkse wateropname per dier (L)}]}{\text{Gemiddelde lichaamsgewicht van 1 dier (kg)}}$$

Bij kippen komt 150 g van het diergeneesmiddel overeen met de dosering voor 2.000 kg lichaamsgewicht per dag.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Dit poeder is alleen voor gebruik in drinkwater en moet voor gebruik worden opgelost.

Gedurende de behandeling dient het gemedicineerde drinkwater de enige bron van drinkwater te zijn. Gemedicineerd water dat niet binnen 24 uur niet is geconsumeerd moet worden afgevoerd.

Herhaald of langdurig gebruik moet worden vermeden, door middel van het verbeteren van de bedrijfsvoering en desinfectiemaatregelen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale

(regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën
Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen lincomycine-spectinomycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

De diagnose moet worden heroverwogen wanneer er na 5 dagen geen verbetering wordt gezien.

10. WACHTTERMIJN

Varken:
(Orgaan)vlees: nul dagen
Kip:
(Orgaan)vlees: 5 dagen
Niet toegestaan voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren, inclusief opfokleghennen die bestemd zijn voor het produceren van eieren voor humane consumptie.
Dieren mogen niet worden geslacht voor humane consumptie gedurende de behandeling.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.
Niet bewaren boven 25 ° C.
Op een droge plaats bewaren.
Gemedicineerd water dat niet binnen 24 uur is geconsumeerd moet worden afgevoerd.
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket van de flacon of de zak na EXP:. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.
Houdbaarheid na verdunning en reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is
Resistentie tegen lincomycine is wijdverspreid in *B. hyodysenteriae* en kan leiden tot klinisch falen van een behandeling.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën
Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen lincomycine-spectinomycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Een aanzienlijk deel van de stammen van *E. coli* vertoont hoge MIC-waarden (minimale inhiberende concentratie) tegen de combinatie van lincomycine en spectinomycine en kunnen klinisch resistent zijn, hoewel er geen breekpunt is gedefinieerd.
Vanwege technische beperkingen is de gevoeligheid van *L. intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen. Gegevens over de mate van lincomycine-spectinomycine-resistentie in die soort ontbreken.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren
Het oraal gebruik van preparaten die lincomycine bevatten is alleen geïndiceerd in varkens en kippen. Zorg ervoor dat andere dieren geen toegang hebben tot het gemedicineerde water. Lincomycine kan leiden tot ernstige gastro-intestinale stoornissen in andere diersoorten.

Herhaald of langdurig gebruik moet worden vermeden, door middel van het verbeteren van de bedrijfsvoering en desinfectiemaatregelen.

De diagnose moet worden heroverwogen wanneer er na 5 dagen geen verbetering wordt gezien.

Zieke dieren hebben een verminderde eetlust en een veranderd drinkpatroon. Ernstig zieke dieren dienen dientengevolge parenteraal gemedicineerd te worden.

Dit poeder is alleen voor gebruik in drinkwater en moet voor gebruik worden opgelost.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient
Personen met een bekende overgevoeligheid voor lincomycine, spectinomycine of gemalen sojabonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Er dient zorg gedragen te worden dat er geen stof vrijkomt en geïnhaleerd wordt. Vermijd huid- en oogcontact.
Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit goedgekeurde stofmaskers (óf een wegwerp halfgelaatsmasker conform de Europese norm EN149 óf een niet-wegwerp volgelaatsmasker conform de Europses norm EN 140 met een filter EN 143), handschoenen en veiligheidsbrillen moeten worden gedragen bij het hanteren en mengen van het product.
Direct na gebruik de handen en alle blootgestelde huid wassen met zeep en water.
In geval van optreden van symptomen zoals huiduitslag of aanhoudende irritatie van de ogen, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht en lactatie
Varken:
De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie.
Studies in honden en ratten hebben voor lincomycine en spectinomycine geen bewijs geleverd voor effecten op de vruchtbaarheid of foetotoxische of teratogene effecten..
Lincomycine wordt uitgescheiden in de melk.
Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Kip:
Niet gebruiken bij vogels in de legperiode.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie
In het algemeen moet het vermengen met andere medicijnen worden vermeden.
De combinatie van lincosamiden en macroliden is antagonistisch, door competitieve binding aan de doelplaatsen. Combinatie met anaesthetica kan mogelijk leiden tot neuromusculaire blokkade.
Niet toedienen met kaoline of pectine, omdat deze de absorptie van lincomycine aantasten. Indien gelijktijdige toediening nodig is, houd dan een periode van twee uur aan tussen de toedieningen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)
In geval van overdosering in varkens kunnen veranderingen in de consistentie van de feces (zachte feces en/of diarree) worden waargenomen.
Bij kippen die werden behandeld met een aantal keer de aanbevolen dosering, werd vergroting van het caecum en abnormale caecuminhoud waargenomen.
In geval van accidentele overdosering dient de behandeling worden onderbroken en opnieuw gestart met de aanbevolen dosering.

Onverenigbaarheden
Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationaal te implementeren

15. OVERIGE INFORMATIE

Farmacodynamische eigenschappen
Lincomycine is een lincosamide antibioticum geïsoleerd uit *Streptomyces lincolnensis* dat de eiwitsynthese remt. Lincomycine bindt aan de 50S-subunit van het bacteriële ribosoom dichtbij het peptidyltransferase centrum en interfereert met het verlengingsproces van de peptideketen door de vorming van de 50S-subunit te remmen en door stimulatie van de ribosomale peptidyl-tRNA-dissociatie.
Lincomycine is werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën, bepaalde anaërobe Gram-negatieve bacteriën (zoals *Brachyspira hyodysenteriae*) en mycoplasma's. Het is weinig tot niet werkzaam tegen Gram-negatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*.
Hoewel lincosamiden gewoonlijk beschouwd worden als bacteriostatisch, is de werking afhankelijk van de gevoeligheid van het organisme en de concentratie van het antibioticum. Lincomycine kan zowel bactericide als bacteriostatisch zijn.
Resistentie tegen lincomycine wordt vaak overgedragen door plasmide-gebonden factoren (*erm*-genen) die coderen voor methylases die de ribosomale bindingsplaats modificeren en frequent leiden tot kruisresistentie tegen andere antimicrobiële middelen van de MLSb-groep. Het meest voorkomende mechanisme in *B. hyodysenteriae* en mycoplasma's is echter het veranderen van de bindingsplaats door mutaties (chromosomale resistentie). Lincomycine resistentie gemedieerd door effluxpompen, of door inactiverende enzymen, is ook beschreven. Vaak is er volledige kruisresistentie tussen lincomycine en clindamycine.
Resistentie tegen lincomycine kan snel ontstaan in *B. hyodysenteriae*, en de meeste onderzochte isolaten lieten *in vitro* een afname in gevoeligheid zien.

Spectinomycine
Spectinomycine is een aminocyclitol antibioticum geïsoleerd uit *Streptomyces spectabilis*. Het is bacteriostatisch en is werkzaam tegen *Mycoplasma*-spp. en tegen sommige Gram-negatieve bacteriën zoals *E. coli*.
Het mechanisme waardoor oraal toegediende spectinomycine, ondanks matige absorptie, inwerkt op systemische pathogenen is niet volledig opgehelderd en berust mogelijk gedeeltelijk op een indirect effect op de darmflora of op effecten van een metaboliet(en).
Chromosomale ééntraps-mutatie tot een hoog niveau van spectinomycine resistentie ontwikkelt zich in veel darmbacteriën (zoals *E. coli*). Plasmide-gemedieerde resistentie komt minder vaak voor. Stammen met chromosomale resistentie laten geen kruisresistentie met aminoglycosiden zien.
In *E. coli* en *Salmonella*-spp. lijkt de MIC verdeling bimodaal te zijn, met een significant aantal stammen dat hoge waardes laten zien; dit kan gedeeltelijk overeenkomen met natuurlijke (intrinsieke) resistentie.

Zowel *in vitro* studies als klinische effectiviteitstudies laten zien dat de lincomycine-spectinomycine combinatie werkzaam is tegen *Lawsonia intracellularis*.
Als gevolg van technische beperkingen is de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen. Gegevens over de mate van resistentie in die soort ontbreken.

Farmacokinetische eigenschappen
Lincomycine
Na orale toediening bij varkens wordt lincomycine snel geabsorbeerd. Een enkele orale toediening van lincomycinehydrochloride aan varkens in een dosering van circa 22, 55 en 100 mg/kg lichaamsgewicht, leidde tot dosisafhankelijke lincomycine-plasmaspiegels, gemeten gedurende 24-36 uur na toediening. Maximale plasmaspiegels werden vier uur na toediening gezien. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij varkens na een enkele orale dosis van 4,4 en 11,0 mg/kg lichaamsgewicht. Spiegels waren meetbaar gedurende 12 tot 16 uur, met piekconcentraties op 4 uur.
Een enkele orale dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend aan varkens om de biologische beschikbaarheid te bepalen. De orale absorptie van lincomycine bleek 53% ± 19% te zijn.
Herhaalde toediening aan varkens met dagelijkse orale doses van 22 mg lincomycine/kg lichaamsgewicht gedurende 3 dagen gaf geen aanwijzingen voor accumulatie van lincomycine bij de diersoort, zonder meetbare plasmaspiegels van het antibioticum 24 uur na toediening.
Farmacokinetische studies naar lincomycine bij varkens tonen aan dat lincomycine biologisch beschikbaar is na intraveneuze, intramusculaire of orale toediening. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd bij alle toedieningwegen bij varkens is 2,82 uur.
Bij kippen die behandeld werden met het diergeneesmiddel via het drinkwater in een doeldosering van 50 mg/kg lichaamsgewicht van totale activiteit (in een ratio van 1:2 lincomycine: spectinomycine) gedurende zeven aaneengesloten dagen, werd C_{max} na eerste maal aanbieden van gemedicineerd water berekend op 0,0631 µg/ml. C_{max} werd 4 uur na aanbieden van het gemedicineerde water gezien.

Spectinomycine
Studies in verscheidene diersoorten hebben aangetoond dat spectinomycine na orale toediening beperkt wordt opgenomen door de darm (minder dan 4-7%). Spectinomycine toont geringe neiging tot eiwitbinding en is slecht vetoplosbaar.

Witte HDPE flacon met 150 g of 1,5 kg poeder voor orale oplossing met een witte verzegelde LDPE deksel.
Dubbele LDPE zak met 4,5 kg poeder in een verzegelde polypropyleen pot met een polypropyleen deksel.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger.