

Bijlage I

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

Lidstaat EU/EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
België	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycine (als lincomycine hydrochloride)	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens, slachtkuikens	Oraal (via drinkwater)
Denemarken	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens	Oraal
Frankrijk	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens, kippen	Oraal
Duitsland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycine hydrochloride	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Poeder voor drinkwater	Varkens	Oraal
Hongarije	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens, kippen	via drinkwater
Ierland	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens	Oraal via het drinkwater
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomycine (als lincomycine hydrochloride)	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens, kippen	via drinkwater

Lidstaat EU / EEA	Vergunninghouder	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Verenigd Koninkrijk	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycine	400 mg/g	Poeder voor drank	Varkens	via drinkwater

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 Lincocin en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Lincocin is een poeder voor orale oplossing dat 400 mg lincomycine per gram product bevat. De werkzame stof lincomycine is een lincosamide-antibioticum dat wordt aangemaakt door *Streptomyces lincolnensis*. Lincomycine is bacteriostatisch en hoofdzakelijk actief tegen grampositieve bacteriën (zowel aerobe als anaerobe), gramnegatieve anaerobe bacteriën en mycoplasma.

Op 5 juli 2016 is door de Europese Commissie uit hoofde van artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG bij het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingsverzoek ingediend voor Lincocin en verwante namen. De Europese Commissie verwees de zaak vanwege de uiteenlopende beslissingen die de lidstaten (EU/EEA) op nationaal niveau hebben genomen, hetgeen leidde tot discrepanties in de productinformatie voor Lincocin en verwante namen (hierna Lincocin genoemd).

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

- doeldiersoort(en)
- indicaties
- dosering
- wachttijden.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Varkens

Varkens waren al goedgekeurd als doeldiersoort voor alle producten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft. Met betrekking tot de indicatie voor de behandeling en metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* en/of andere bacteriën die gevoelig zijn voor lincomycine, presenteerde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gegevens over de minimale remmende concentratie (MIC) afkomstig van verschillende onderzoeken (waaronder recente propriëtaire onderzoeken uit 2016), klinische proeven en onderzoeken uit de wetenschappelijke literatuur. Wat betreft de in-vitrogevoeligheidsgegevens was het duidelijk dat het merendeel van de isolaten buiten de duidelijke wild-type populatie vallen, hoewel er geen gestandaardiseerde methodologie is voor het bepalen van de MIC voor antibiotica tegen *B. hyodysenteriae*. De ingediende klinische gegevens duiden erop dat Lincocin werkzaam was voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*; de desbetreffende onderzoeken werden echter uitgevoerd in de periode 1977-1993 en de MIC's van isolaten werden voor het merendeel van de ingediende klinische onderzoeken niet bepaald. Door het hoge in-vitroresistentieniveau bij *B. hyodysenteriae* bestaat derhalve grote onzekerheid over de klinische werkzaamheid van Lincocin. Bovendien concludeerde het CVMP in een recente verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor alle diergeneesmiddelen die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten voor orale toediening aan varkens of kippen (EMA/V/A/110)¹, dat indicaties met betrekking tot varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* niet voldoende werden ondersteund en moeten worden verwijderd uit de productinformatie. Aangezien de conclusies van de

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](#)

bovengenoemde verwijzingsprocedure (EMA/V/A/110) kunnen worden geëxtrapoleerd naar de huidige procedure, concludeerde het CVMP dat deze indicatie ook moet worden verwijderd uit de productinformatie voor Lincocin.

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae* overlegde de vergunninghouder in-vitro gevoeligheidsgegevens, waaronder een recent eigen onderzoek, en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

Er moet worden opgemerkt dat er geen gestandaardiseerde procedures voor het bepalen van de MIC van antimicrobiële middelen tegen mycoplasma's en geen klinische breekpunten bestaan, waardoor het moeilijk is de resultaten van verschillende onderzoeken met elkaar te vergelijken. Desalniettemin kon op basis van de ingediende MIC-gegevens, waaronder het in 2016 door de vergunninghouder uitgevoerde onderzoek, worden geconcludeerd dat het gevoeligheidspatroon van *M. hyopneumoniae* voor lincomycine de afgelopen 20–25 jaar niet significant is gewijzigd.

Met betrekking tot de klinische gegevens wordt opgemerkt dat verschillende van de door de vergunninghouder ingediende onderzoeken werden uitgevoerd met een via het voer toegediende formulering van lincomycine. De bio-equivalentie tussen het oplosbare poeder en de premixformuleringen werd onderzocht in twee onderzoeken, maar kon niet formeel worden aangetoond. Aangezien de farmacokinetische parameters groter waren bij toediening van het oplosbare poeder en algemeen erkend wordt dat de kans groot is dat oplosbare poeders tot een betere biologische beschikbaarheid van de werkzame stof leiden dan via het voer toegediende formuleringen, aanvaarde het CVMP echter dat klinische resultaten met betrekking tot de premixformulering konden worden geëxtrapoleerd naar het oplosbare poeder. Enkele van de onderzoeken waarbij lincomycine via het voer werd toegediend, werden geacht een therapeutisch en/of metafylactisch effect van lincomycine tegen enzoötische pneumonie aan te tonen. De doses die in deze onderzoeken werden toegediend waren in lijn met de voorgestelde dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht. De vergunninghouder overlegde ook aanvullende gegevens van één onderzoek waarin de werkzaamheid werd onderzocht van lincomycine in de vorm van oplosbaar poeder, dat op een boerderij met bekende problemen met enzoötische pneumonie via het drinkwater werd toegediend aan varkens. Gezien de reikwijdte van de procedure was het CVMP over het geheel genomen van mening dat de indicatie 'Behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*' op toereikende wijze onderbouwd was.

Bovendien was het CVMP van oordeel dat de volgende waarschuwing moet worden opgenomen in rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is' van de samenvatting van de productkenmerken (SPC):

"De gevoeligheid van *Mycoplasma hyopneumoniae* voor antimicrobiële middelen is wegens technische beperkingen moeilijk *in vitro* te testen. Daarnaast is er een gebrek aan klinische breekpunten voor zowel *M. hyopneumoniae* als *C. perfringens*. Waar mogelijk moet de behandeling worden gebaseerd op plaatselijke (regionale, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de reactie van enzoötische pneumonie/necrotische enteritis op de behandeling met lincomycine."

Het doseringsschema voor de indicatie werd niet gewijzigd en bleef 10 mg lincomycine/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 21 opeenvolgende dagen. Rubriek 4.9 'Dosering en toedieningsweg' van de SPC werd desalniettemin aangepast, met als voornaamste doel om de duidelijkheid te vergroten.

Met betrekking tot de wachttijd overlegde de vergunninghouder een toereikend residu-depletieonderzoek bij varkens. Het aantal dieren (18 gecastreerde mannetjesdieren en 18 vrouwtjesdieren) dat bij het onderzoek betrokken was en het lichaamsgewicht van de dieren (36,5 tot 71 kg) waren toereikend. De gebruikte dosering (ongeveer 10 mg lincomycine/kg lichaamsgewicht/dag toegediend via het drinkwater) werd geacht representatief te zijn voor de

maximale hoeveelheid lincomycine die voor het product werd aanbevolen. De slachttijden (0 uur na 3 dagen medicatie en 0, 6, 12 en 24 uur na 21 dagen medicatie) waren goed verdeeld ter ondersteuning van de voorgestelde wachttijd van nul dagen. De beschrijving en validatie van de GC-MS-analysemethode werd aanvaardbaar geacht.

Op basis van de resultaten van het onderzoek en de door het CVMP gemaakte berekeningen werd geconcludeerd dat een wachttijd van nul dagen voor (orgaan)vlees van varkens mogelijk niet veilig is voor consumenten aangezien het eerste tijdstip waarop alle monsters onder de respectieve maximale residulimieten (MRL's) vallen 12 uur was. Voor (orgaan)vlees van varkens werd daarom een wachttijd van één dag aanbevolen, aangezien dat een toereikende veiligheidsmarge biedt.

Kippen

Kippen werden als doeldiersoort goedgekeurd in België, Frankrijk, Hongarije en Polen.

Ter ondersteuning van de voorgestelde geharmoniseerde indicatie voor de behandeling en metafylaxe van necrotische enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens* overlegde de vergunninghouder in-vitrogevoeligheidsgegevens, waaronder een recent propriëitair onderzoek uit 2016, klinische onderzoeken en gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

De in-vitrogegevens uit de gepubliceerde literatuur en van het eigen onderzoek van de vergunninghouder wezen erop dat de MIC-distributie voor lincomycine breed en niet unimodaal was. De resultaten van het onderzoek dat de vergunninghouder in 2016 uitvoerde met 92 Europese isolaten wezen op een MIC-bereik van 0,5 µg/ml tot >256 µg/ml en een trimodale MIC-distributie voor lincomycine tegen *C. perfringens* (pieken bij 1 µg/ml, 8 µg/ml en >256 µg/ml), waarbij het merendeel van de isolaten buiten de duidelijke wild-type populatie vielen. Dit is vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij de meeste eerdere onderzoeken. Er werd geconcludeerd dat het gevoeligheidspatroon van *C. perfringens* voor lincomycine de afgelopen 25 jaar niet significant is gewijzigd. Er was echter geen definitief bewijs dat stammen van *C. perfringens* met hoge MIC's voor lincomycine klinisch resistent zijn. Er was zelfs bewijs, al was dat afkomstig van een subklinisch infectiemodel, dat MIC-waarden hoger dan die voor de duidelijke wild-type populatie niet per se correleren met het ontbreken van klinische werkzaamheid van lincomycine (Lanckriet *et al.*, 2010)². Het zou kunnen zijn dat lokale intestinale concentraties lincomycine hoger zijn dan de MIC van niet-wild-type isolaten.

In een dosistitratieonderzoek werd het therapeutische effect van diverse concentraties lincomycine toegediend via het drinkwater op necrotische enteritis bij vleeskuikens onderzocht onder gesimuleerde natuurlijke omstandigheden. Er werd berekend dat een concentratie van 16,9 mg/l de minimumdosis was met het maximale effect; dit komt overeen met een berekende dosis van 3,9 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering van 3,9 mg/kg lichaamsgewicht werd onderzocht in twee andere proeven met een vergelijkbare opzet, onder gesimuleerde natuurlijke omstandigheden. Bij beide onderzoeken waren 1116 vogels betrokken die werden verdeeld in een behandelgroep en een negatieve controlegroep. In beide onderzoeken werden significante verschillen in sterftecijfers opgemerkt tussen vogels die werden behandeld met lincomycine (respectievelijk 0% en 0,7%) en negatieve controles (respectievelijk 14% en 7,5%). Hoewel de onderzoeken in de jaren tachtig van de vorige eeuw in de VS werden uitgevoerd en de MIC's van de isolaten die verantwoordelijk zijn voor necrotische enteritis in twee van de onderzoeken niet bekend zijn, heeft de vergunninghouder de MIC's bepaald van *C. perfringens*-isolaten verkregen bij kippen in de jaren negentig in de VS. De MIC-distributie is vergelijkbaar met die van meer recente EU-isolaten (2011–2016), dat wil zeggen trimodaal met pieken die maximaal één verdubbelde verdunning verschillen. Als zodanig worden deze gegevens geacht de extrapolatie van de bevindingen van de bovengenoemde onderzoeken die in de jaren tachtig in de VS werden uitgevoerd naar de huidige situatie in de EU te ondersteunen.

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

Aangezien het gevoeligheidspatroon van *C. perfringens* voor lincomycine de afgelopen 25 jaar niet significant is gewijzigd en gezien het ontbreken van een definitieve correlatie tussen MIC's en klinische werkzaamheid, concludeerde het CVMP in de context van de procedure dat de indicatie op toereikende wijze onderbouwd is en dat kippen derhalve als doeldiersoort kunnen worden gehandhaafd.

De momenteel goedgekeurde dosering en het geharmoniseerde voorstel voor kippen was 3-6 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht per dag gedurende zeven opeenvolgende dagen. Dit leek in overeenstemming te zijn met de beoordeelde dosering in de overgelegde onderzoeken; het tweevoudige dosisbereik zonder duidelijke richtlijnen voor de eindgebruiker wat betreft de vraag wanneer bij toediening van het product de bovengrens of de ondergrens van het dosisbereik moet worden aangehouden, werd echter onduidelijk geacht. Een enkelvoudig (optimaal) dosisniveau genoot de voorkeur; op basis van de beschikbare gegevens en rekening houdend met de variabiliteit van de waterinname en dus van de dosis die de behandelde dieren binnenkregen, werd een dosis van 5 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht gedurende zeven dagen voorgesteld. Dit was hoger dan de minimale werkzame dosis (3,9 mg/kg) die werd vastgesteld in het dosisevaluatieonderzoek en lag binnen het bereik dat werd getest in het dosisbevestigingsonderzoek en veiligheidsonderzoek bij doeldieren. Het CVMP erkende de problemen met het bepalen van een enkelvoudige dosis en was van oordeel dat het voorstel voor een dosis van 5 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht gedurende zeven dagen aanvaardbaar is, hoewel dit enigszins arbitrair gekozen was. De minimale werkzame dosis zou ongeveer 4 mg/kg lichaamsgewicht zijn en de keuze voor deze dosis zou leiden tot een maximale therapeutische index. Gezien de variabiliteit in de inname van de werkzame stof bij toediening via het drinkwater en het goede veiligheidsprofiel voor lincomycine, werd een dosis hoger dan de minimale werkzame dosis gerechtvaardigd geacht.

Daarnaast werd de formulering van rubriek 4.9 'Dosering en toedieningsweg' van de SPC uitvoerig aangepast, met als voornaamste doel om de duidelijkheid te vergroten.

Met betrekking tot de wachttijd werden er voor Lincocin bij kippen geen residudepletieonderzoeken uitgevoerd met behulp van een moderne (HPLC-)testmethode. Er zijn oudere onderzoeken op basis van microbiologische methoden beschikbaar en deze wijzen erop dat een wachttijd van nul dagen passend kan zijn; deze onderzoeken worden echter geacht niet volgens de huidige normen te zijn uitgevoerd.

Er werd een modern residudepletieonderzoek overgelegd met een oplosbaar poeder dat een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatte; de daarbij toegediende dosis lincomycine was ongeveer drie tot vijf keer zo hoog als de aanbevolen dosis voor Lincocin.

Weefselresiduconcentraties werden gemeten in samengestelde monsters van 4 vogels 0, 2 en 7 dagen na afloop van de behandeling. Twee dagen na afloop van de behandeling waren residuen in de lever, nieren en spieren alle lager dan de MRL's. Eén van de drie samengestelde spiermonsters had residuen die iets hoger waren dan de MRL (57 µg/kg ten opzichte van 50 µg/kg). Op basis van het waargenomen depletiepatroon bleek een wachttijd van vijf dagen passend te zijn voor het combinatieproduct.

Het CVMP merkte op dat een residudepletieonderzoek met Lincocin (of een bio-equivalent product) beter zou zijn geweest. Aangezien de dosis lincomycine die in het overgelegde onderzoek werd toegediend enkele malen hoger was dan de aanbevolen dosis voor Lincocin en de behandelingsduur vergelijkbaar was, was men echter van oordeel dat het beschikbare onderzoek een vrij conservatief resultaat vertoont, ook al werd de mogelijkheid van farmacokinetische interacties tussen lincomycine en spectinomycine niet aan de orde gesteld. Om deze reden kon het bovengenoemde onderzoek worden aanvaard voor de bepaling van de wachttijd voor kippenvlees en orgaanvlees voor Lincocin.

Er werd derhalve geoordeeld dat de voorgestelde wachttijd van vijf dagen als veilig kan worden beschouwd voor de aanbevolen dosering van 5 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht per dag

gedurende zeven dagen. Bovendien bieden oudere onderzoeken met Lincocin bij kippen, waarin een microbiologische methode werd gebruikt om residuen te meten, een verdere garantie dat een wachttijd van vijf dagen veilig is voor consumenten.

Met betrekking tot leghennen zijn er geen gegevens ter ondersteuning van een wachttijd voor eieren; daarom mag het gebruik van het product niet worden goedgekeurd voor legvogels die eieren produceren voor menselijke consumptie.

3. 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 Lincocin 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.

Lincocin is een poeder voor orale oplossing dat 400 mg lincomycine per gram product bevat. De werkzame stof lincomycine is een lincosamide-antibioticum dat wordt aangemaakt door *Streptomyces lincolnensis*. Lincomycine is bacteriostatisch en hoofdzakelijk actief tegen grampositieve bacteriën (zowel aerobe als anaerobe), gramnegatieve anaerobe bacteriën en mycoplasma.

Beoordeling van de voordelen

De volgende indicaties voor Lincocin en verwante namen kunnen op basis van de ingediende gegevens worden ondersteund:

Varkens:

De behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kippen:

De behandeling en metafylaxe van necrotische enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens*.

Varkens

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae* overlegde de vergunninghouder in-vitrogevoeligheidsgegevens, waaronder een recent eigen onderzoek, en klinische gegevens, waaronder veldonderzoeken.

Ondanks het ontbreken van gestandaardiseerde procedures voor het bepalen van de MIC van antimicrobiële middelen tegen mycoplasma's en klinische breekpunten, kon op basis van de ingediende MIC-gegevens worden geconcludeerd dat het gevoeligheidspatroon van *M. hyopneumoniae* voor lincomycine de afgelopen 20–25 jaar niet significant is gewijzigd.

Uit de ingediende klinische gegevens bleek dat Lincocin werkzaam was voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae* bij toediening van 10 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht gedurende 21 opeenvolgende dagen.

De baten-risicoverhouding met betrekking tot het gebruik van Lincocin tegen varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* wordt als negatief beschouwd vanwege de ontwikkeling van verworven resistentie en hoge onzekerheid over het effect ervan wat betreft in-vivowerkzaamheid. De indicatie tegen varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* kon niet langer worden gehandhaafd en werd verwijderd.

Kippen

Ter ondersteuning van de voorgestelde geharmoniseerde indicatie voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens* overlegde de vergunninghouder in-vitrogevoeligheidsgegevens, waaronder een recent eigen onderzoek uit 2016, klinische onderzoeken en gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

De in-vitrogegevens uit de gepubliceerde literatuur en van het eigen onderzoek van de vergunninghouder wezen erop dat de MIC's voor lincomycine een breed bereik hadden en niet unimodaal waren. Er werd geconcludeerd dat het gevoeligheidspatroon van *C. perfringens* voor lincomycine de afgelopen 25 jaar niet significant is gewijzigd. Er was echter geen definitief bewijs dat stammen van *C. perfringens* met hoge MIC's voor lincomycine klinisch resistent zijn.

Uit de ingediende klinische gegevens bleek dat Lincocin werkzaam was voor de behandeling en metafylaxe van necrotische enteritis veroorzaakt door *C. perfringens* bij toediening van 5 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht gedurende zeven opeenvolgende dagen.

Risicobeoordeling

Aangezien de doseringsregimes die door het CVMP worden aanbevolen niet verhoogd zijn en de indicaties ten opzichte van de indicaties die in de meeste SPC's zijn goedgekeurd, niet zijn uitgebreid, leverde de beoordeling van de doeldiergeveiligheid en de veiligheid voor de gebruiker geen nieuwe kwesties op. De geharmoniseerde waarschuwingen en voorzorgen die in de productinformatie werden voorgesteld, werden toereikend geacht om de veiligheid voor gebruikers van het product te garanderen.

Gezien de resultaten van het overgelegde residudepletieonderzoek en de door het CVMP gemaakte berekeningen werd een wachttijd van één dag aanbevolen.

Op basis van de ingediende documentatie werd de voorgestelde wachttijd van vijf dagen voor kippen en orgaanvlees veilig geacht voor consumenten. Aangezien er geen gegevens ter ondersteuning van een wachttijd bij leghennen beschikbaar waren, mag het gebruik van het product niet worden goedgekeurd voor legvogels die eieren produceren voor menselijke consumptie.

Het mogelijke risico voor het milieu is in het kader van deze verwijzing niet in overweging genomen. Aangezien de doseringsregimes en indicaties niet zijn uitgebreid, is er echter geen verhoging van de blootstelling van het milieu aan de werkzame stof.

De risico's in verband met het gebruik van Lincocin en verwante namen zijn de risico's die in het algemeen worden toegeschreven aan antimicrobiële middelen die worden gebruikt bij voedselproducerende dieren, d.w.z. de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie bij doelbacteriën, verspreiding van resistente bacteriën/resistentiefactoren, enz.

Hoewel deze risico's niet eenduidig beoordeeld zijn, is de mogelijkheid dat kruisresistentie tegen clindamycine en andere stoffen van de groep van macroliden, lincosamiden en streptograminen een effect heeft op de gezondheid van de mens een realiteit. Menselijke en dierlijke bacteriën delen dezelfde resistentiedeterminanten. Resistentie kan een directe zorg zijn wanneer deze zoönotische pathogenen beïnvloedt zoals *Campylobacter* en *Enterococcus*, of kan horizontaal worden overgedragen op menselijke pathogenen via mobiele genetische elementen. Antimicrobiële middelen van de groep macroliden, lincosamiden en streptograminen worden door de WHO (2017)³ genoemd als van essentieel belang voor de behandeling van bepaalde zoönotische infecties bij de mens (zoals *Campylobacter*-infecties).

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

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Het mogelijke risico op de ontwikkeling van resistentie, die van invloed kan zijn 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 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 SPC;
- de herziene SPC van Lincocin bevat de noodzakelijke informatie om een veilig en doeltreffend gebruik van het product te waarborgen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Lincocin is werkzaam gebleken bij de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae* bij varkens.

Lincocin bleek ook werkzaam te zijn voor de behandeling en metafylaxe van necrotische enteritis veroorzaakt door *C. perfringens* bij kippen.

De risico's voor gebruikers worden laag geacht en in de productinformatie is passende informatie opgenomen om de veiligheid voor de gebruiker te waarborgen.

Er zijn toereikende wachttijden ingesteld om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

Na de redenen voor deze verwijzing en de door de vergunninghouder ingediende gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de baten-risicoverhouding van het product voor gebruik bij varkens en kippen positief blijft met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie.

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

Overwegende hetgeen volgt:

- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter diende als basis voor de verwijzing;
- het CVMP heeft de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden voorgesteld, beoordeeld en heeft alle overige ingediende gegevens bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Lincocin 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

Lincocin 400 mg/g, poeder voor gebruik in drinkwater

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Lincomycine (als lincomycine hydrochloride) 400 mg/g

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater.
Wit tot geelwit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Varken en kip.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Varkens: Voor de behandeling en metafylaxe van enzootische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*.

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

Kippen: Voor de behandeling en metafylaxe van necrotische enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens*.

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

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen. Zorg ervoor dat konijnen, hamsters, cavia's, chinchilla'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 in geval van een bekende resistentie tegen lincosamiden.

Niet gebruiken in geval van verstoorde leverfunctie.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De opname van het gemedicineerd drinkwater kan worden beïnvloed door de ernst van de ziekte. Bij onvoldoende opname van water dienen varkens parenteraal te worden behandeld.

De gevoeligheid van *Mycoplasma hyopneumoniae* tegen antimicrobiële stoffen is moeilijk in vitro te testen wegens technische beperkingen. Daarnaast is er een gebrek aan klinische breekpunten voor

zowel *M. hyopneumoniae* als *C. perfringens*.

Waar mogelijk, dient de therapie te worden gebaseerd op lokale (regio, boerderij) epidemiologische informatie over de respons van enzootische pneumonie/necrotische enteritis op de behandeling met lincomycine.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel moet bij voorkeur gebaseerd zijn op identificatie van het doelpathogeen en gevoeligheidstesten van de bacteriën geïsoleerd uit het dier. Zie echter ook de tekst onder rubriek 4.4.

Bij het gebruik van het diergeneesmiddel moet rekening worden gehouden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de samenvatting van de kenmerken van het diergeneesmiddel kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen lincomycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere lincosamiden, macroliden en streptogramin B verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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

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

Dit diergeneesmiddel bevat lincomycine en lactosemonohydraat, die bij sommige mensen allergische reacties kunnen veroorzaken. Mensen met een bekende overgevoeligheid voor lincomycine of enig ander lincosamide of lactosemonohydraat dienen contact te vermijden met het diergeneesmiddel.

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 EN140 met een filter EN143), handschoenen en veiligheidsbrillen moeten worden gedragen bij het hanteren en mengen van het diergeneesmiddel. Als ademhalingsstoornissen ontstaan na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en deze waarschuwing te worden getoond.

In geval van accidentele aanraking met de huid, ogen of slijmvlies, het aangetaste gebied grondig wassen met veel 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.

Direct na gebruik de handen en alle blootgestelde huid wassen met zeep en water.

Niet eten, drinken of roken tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeldzame gevallen kunnen varkens die lincomycine-gemedicineerd water krijgen, diarree/zachte ontlasting en/of milde zwelling van de anus ontwikkelen binnen de eerste 2 dagen na de start van de behandeling.

In zeldzame gevallen vertonen sommige varkens roodheid van de huid en een mild prikkelbaar gedrag. Deze condities zijn meestal zelfcorrigerend binnen 5-8 dagen zonder de behandeling met lincomycine te moeten stoppen.

Allergische/overgevoeligheidsreacties komen in zeldzame gevallen voor.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten, hoewel foetotoxiciteit is gemeld.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg in de doeldiersoorten.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antagonisme kan bestaan tussen lincomycine en macroliden, zoals erythromycine en andere bactericide antibiotica; gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen door competitieve binding aan de 50S ribosomale subeenheid van de bacteriële cel.

De biologische beschikbaarheid van lincomycine kan afnemen door de aanwezigheid van maagzuurbestendige substanties of geactiveerde kool, pectine of kaolien.

Lincomycine kan de neuromusculaire effecten van verdovingsmiddelen en spier-relaxanten versterken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor gebruik in drinkwater.

Aanbevolen doseringen:

Om de juiste dosering te waarborgen, moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden.

Het nemen van gemedicineerde drinkwater hangt af van de fysiologische en klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen moet de concentratie van de lincomycine dienovereenkomstig worden aangepast.

De opname van water moet vaak gecontroleerd worden.

Gedurende de behandeling dient het gemedicineerde drinkwater de enige bron van drinkwater te zijn.

Na het einde van de medicatieperiode moet het watertoevoerstelsel op de juiste wijze worden schoongemaakt om de inname van subtherapeutische hoeveelheden van de werkzame stof te vermijden.

Dosering:

Varkens:

Enzootische pneumonie: 10 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 25 mg product per kg lichaamsgewicht) gedurende 21 opeenvolgende dagen.

Kippen:

Necrotische enteritis: 5 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 12.5 mg product per kg lichaamsgewicht) gedurende 7 opeenvolgende dagen.

De te gebruiken concentratie hangt af van het werkelijke lichaamsgewicht en het waterverbruik van de dieren en kan worden berekend aan de hand van de volgende formule:

Dosering (mg product per kg lichaamsgewicht per dag)	X	Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren	= mg product per liter drinkwater
---	---	---	--------------------------------------

Gemiddeld dagelijkse wateropname (liter/dier)

Het gebruik van geschikt gekalibreerde weegapparatuur wordt aanbevolen indien deelpakketten worden gebruikt.

De dagelijkse hoeveelheid moet zodanig worden toegevoegd aan het drinkwater dat heel het diergeneesmiddel binnen 24 uur worden geconsumeerd. Medisch drinkwater moet elke 24 uur vers

bereid worden. Er mag geen andere bron van drinkwater beschikbaar zijn.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Een dosering groter dan 10 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht kan diarree en zachte feces bij varkens veroorzaken.

In geval van accidentele overdosering dient de behandeling worden onderbroken en opnieuw gestart met de aanbevolen dosering.

Er is geen specifiek antidota, de behandeling is symptomatisch.

4.11 Wachtijd(en)

Varken:

Vlees en slachtafval: 1 dag

Kippen:

Vlees en slachtafval: 5 dagen

Niet toedienen aan legkippen waarvan de eieren bestemd zijn voor humane consumptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibiotica voor systemisch gebruik; Lincosamiden

ATCvet-code: QJ01FF02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Lincomycine is een lincosamide antibioticum, geproduceerd door *Streptomyces lincolnensis* en inhibeert de eiwitsynthese. Lincomycine bindt aan de 50S-subunit van het bacteriële ribosoom dicht bij het centrum waar de peptidyl-overdracht plaatsgrijpt. Het interfereert met het proces van de peptideketenverlening door een vroegtijdige peptidyl-tARN dissociatie van het ribosoom te veroorzaken.

Lincomycine is actief tegen sommige gram-positieve bacteriën (*Clostridium perfringens*) en mycoplasmen (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

De lincosamiden worden algemeen beschouwd als bacteriostatische agenten. Echter, naargelang de concentratie van het antibioticum en de gevoeligheid van het inoculum voor het diergeneesmiddel is de activiteit bactericide of bacteriostatisch.

Resistentie tegen lincomycine wordt vaak toegekend aan plasmide-gedragen factoren (ermgenen) die coderen voor methylasen die de ribosomale bindingsplaats modificeren en vaak leiden tot kruisresistentie tegen andere antimicrobiële stoffen van de macroliden, lincosamiden en streptograminen-groep.

Het meest voorkomende mechanisme in mycoplasma's is echter de verandering van de bindingsplaats door mutatiegebeurtenissen (chromosomale resistentie). Lincomycine resistentie gemedieerd door effluxpompen, of door enzymen te inactiveren, werd ook beschreven. Er is vaak volledige cross-resistentie tussen lincomycine en clindamycine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening bij varkens wordt lincomycine snel geabsorbeerd. Een enkele orale toediening van lincomycine hydrochloride 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 $53\% \pm 19\%$ 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.

Bij overschrijding van de darmwand wordt lincomycine wijd verdeeld over alle weefsels, vooral de longen en de gewrichtsholtes; Het distributievolume is ongeveer 1 liter. De eliminatiehalveringstijd van lincomycine is groter dan 3 uur. Ongeveer 50% van lincomycine wordt gemetaboliseerd in de lever. Lincomycine ondergaat enterohepatische circulatie. Lincomycine wordt ongewijzigd of in de vorm van verschillende metabolieten geëlimineerd in gal en urine. Hoge concentraties van de actieve vorm worden waargenomen in de darm.

Kippen kregen lincomycine hydrochloride toegediend in het drinkwater aan een dosis van ongeveer 34 mg/liter (5.1-6.6 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende 7 dagen. Metabolieten omvatten meer dan 75% van de totale resten in de lever. Ongemetaboliseerde lincomycine daalde bij een iets snellere halveringstijd ($t_{1/2} = 5,8$ uur) dan het totale residu. Lincomycine en één onbekende metaboliet omvatten > 50% van de spier residu op nul uur. De excreta bevatten meestal ongemetaboliseerde lincomycine (60-85%) tijdens de behandeling

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Silica colloidalis anhydrica

Lactosum monohydricum

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 5 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte HDPE flacon met 150 g of 1,5 kg poeder voor gebruik in drinkwater met een witte verzegelde LDPE deksel.

Verpakkingsgroottes:

Flacon van 150 g

Flacon van 1.5 kg

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale

vereisten te worden verwijderd.

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

Nationaal te implementeren.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) 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.

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Verstrekkingsvoorwaarden: Op diergeneeskundig voorschrift

Toedieningsvoorwaarden: Toediening onder controle of directe verantwoordelijkheid van een dierenarts.

BIJLAGE II

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Flacons van 150 g of 1.5 kg

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Lincocin 400 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater
Lincomycine (als lincomycine hydrochloride)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke g bevat 400 mg lincomycine (als lincomycine hydrochloride)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater

4. VERPAKKINGSGROOTTE

150 g
1.5 kg

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken en kip

6. INDICATIE(S)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)

Wachttijden:

Varkens: Vlees en slachtafval: 1 dag

Kippen: Vlees en slachtafval: 5 dagen

Niet toedienen aan legkippen waarvan de eieren bestemd zijn voor humane consumptie.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}: MMM/YY

Na openen direct gebruiken.

Na verdunning of reconstitutie gebruiken binnen 24 uur.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Geen.

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

Verwijdering: lees de bijsluiter.

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. - Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

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(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Lincocin 400 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater

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

Lincocin 400 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater
Lincomycine

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Per gram:

Lincomycine (als lincomycine hydrochloride) 400 mg

Wit tot geelwit poeder.

4. INDICATIE(S)

Varkens: Voor de behandeling en metafylaxe van enzootische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*.

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

Kippen: Voor de behandeling en metafylaxe van necrotische enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens*.

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

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Zorg ervoor dat konijnen, hamsters, cavia's, chinchilla'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 bekende resistentie tegen lincosamiden.

Niet gebruiken bij leverfunctiestoornis.

6. BIJWERKINGEN

In zeldzame gevallen kunnen varkens die lincomycine-gemedicineerd water krijgen, diarree/zachte ontlasting en/of milde zwelling van de anus ontwikkelen binnen de eerste 2 dagen na de start van de behandeling.

In zeldzame gevallen vertonen sommige varkens roodheid van de huid en een mild prikkelbaar gedrag. Deze condities zijn meestal zelfcorrigerend binnen 5-8 dagen zonder de behandeling met lincomycine te moeten stoppen.

Allergische/overgevoeligheidsreacties komen in zeldzame gevallen voor.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Varken en kip

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

Voor gebruik in drinkwater.

Aanbevolen doseringen:

Om de juiste dosering te waarborgen, moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden.

Het nemen van gemedicineerde drinkwater hangt af van de fysiologische en klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen moet de concentratie van de lincomycine dienovereenkomstig worden aangepast.

De opname van water moet vaak gecontroleerd worden.

Gedurende de behandeling dient het gemedicineerde drinkwater de enige bron van drinkwater te zijn.

Na het einde van de medicatieperiode moet het watertoevoerstelsel op de juiste wijze worden schoongemaakt om de inname van subtherapeutische hoeveelheden van de werkzame stof te vermijden.

Dosering:

Varkens:

Enzootische pneumonie: 10 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 25 mg product per kg lichaamsgewicht) gedurende 21 opeenvolgende dagen.

Kippen:

Necrotische enteritis: 5 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 12.5 mg product per kg lichaamsgewicht) gedurende 7 opeenvolgende dagen.

De te gebruiken concentratie hangt af van het werkelijke lichaamsgewicht en het waterverbruik van de dieren en kan worden berekend aan de hand van de volgende formule:

Dosering (mg product per kg lichaamsgewicht per dag)	X	Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren	= mg product per liter drinkwater
Gemiddeld dagelijkse wateropname (liter/dier)			

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Het gebruik van geschikt gekalibreerde weegapparatuur wordt aanbevolen indien deelpakketten worden gebruikt.

De dagelijkse hoeveelheid moet zodanig worden toegevoegd aan het drinkwater dat heel het diergeneesmiddel binnen 24 uur worden geconsumeerd. Medisch drinkwater moet elke 24 uur vers bereid worden. Er mag geen andere bron van drinkwater beschikbaar zijn.

10. WACHTTIJD(EN)

Varken:

Vlees en slachtafval: 1 dag

Kippen

Vlees en slachtafval: 5 dagen

Niet toedienen aan legkippen waarvan de eieren bestemd zijn voor humane consumptie.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort :

De opname van het gemedicineerd drinkwater kan worden beïnvloed door de ernst van de ziekte. Bij onvoldoende opname van water dienen varkens parenteraal te worden behandeld.

De gevoeligheid van *Mycoplasma hyopneumoniae* tegen antimicrobiële stoffen is moeilijk in vitro te testen wegens technische beperkingen. Daarnaast is er een gebrek aan klinische breekpunten voor zowel *M. hyopneumoniae* als *C. perfringens*.

Waar mogelijk, dient de therapie te worden gebaseerd op lokale (regio, boerderij) epidemiologische informatie over de respons van enzootische pneumonie/necrotische enteritis op de behandeling met lincomycine.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Het gebruik van het diergeneesmiddel moet bij voorkeur gebaseerd zijn op identificatie van het doelpathogeen en gevoeligheidstesten van de bacteriën geïsoleerd uit het dier. Zie echter ook de tekst onder rubriek “Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort.”

Bij het gebruik van het diergeneesmiddel moet rekening worden gehouden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de samenvatting van de kenmerken van het diergeneesmiddel kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen lincomycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere lincosamiden, macroliden en streptogramin B verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Dit diergeneesmiddel bevat lincomycine en lactosemonohydraat, die bij sommige mensen allergische reacties kunnen veroorzaken. Mensen met een bekende overgevoeligheid voor lincomycine of enig ander lincosamide of lactosemonohydraat dienen contact te vermijden met het diergeneesmiddel.

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 EN140 met een filter EN143), handschoenen en veiligheidsbrillen moeten worden gedragen bij het hanteren en mengen van het diergeneesmiddel. Als ademhalingsstoornissen ontstaan na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en deze waarschuwing te worden getoond.

In geval van accidentele aanraking met de huid, ogen of slijmvlies, het aangetaste gebied grondig wassen met veel 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.

Direct na gebruik de handen en alle blootgestelde huid wassen met zeep en water.

Niet eten, drinken of roken tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten, hoewel foetotoxiciteit is gemeld.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg in de doeldiersoorten.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Antagonisme kan bestaan tussen lincomycine en macroliden, zoals erythromycine en andere bactericide antibiotica; gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen door competitieve binding aan de 50S ribosomale subeenheid van de bacteriële cel.

De biologische beschikbaarheid van lincomycine kan afnemen door de aanwezigheid van maagzuurbestendige substanties of geactiveerde kool, pectine of kaolien.

Lincomycine kan de neuromusculaire effecten van verdovingsmiddelen en spier-relaxanten versterken.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Een dosering groter dan 10 mg lincomycine per kg lichaamsgewicht kan diarree en zachte feces bij varkens veroorzaken.

In geval van accidentele overdosering dient de behandeling worden onderbroken en opnieuw gestart met de aanbevolen dosering.

Er is geen specifiek antidota, de behandeling is symptomatisch.

Onverenigbaarheden:

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel.

**13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

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

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

Nationaal te implementeren.

15. OVERIGE INFORMATIE

Farmacodynamische eigenschappen

Lincomycine is een lincosamide antibioticum, geproduceerd door *Streptomyces lincolnensis* en inhibeert de eiwitsynthese. Lincomycine bindt aan de 50S-subunit van het bacteriële ribosoom dicht bij het centrum waar de peptidyltransferase plaatsgrijpt. Het interfereert met het proces van de peptideketenverlenging door een vroegtijdige peptidyl-tARN dissociatie van het ribosoom te veroorzaken. Lincomycine is actief tegen sommige gram-positieve bacteriën (*Clostridium perfringens*) en mycoplasmen (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

De lincosamiden worden algemeen beschouwd als bacteriostatische agenten. Echter, naargelang de concentratie van het antibioticum en de gevoeligheid van het inoculum voor het diergeneesmiddel is de activiteit bactericide of bacteriostatisch.

Resistentie tegen lincomycine wordt vaak toegekend aan plasmide-ge dragen factoren (ermgenen) die coderen voor methylasen die de ribosomale bindingsplaats modificeren en vaak leiden tot kruisresistentie tegen andere antimicrobiële stoffen van de macroliden, lincosamiden en streptograminen-groep. Het meest voorkomende mechanisme in mycoplasma's is echter de verandering van de bindingsplaats door mutatiegebeurtenissen (chromosomale resistentie). Lincomycine resistentie gemedieerd door effluxpompen, of door enzymen te inactiveren, werd ook beschreven. Er is vaak volledige cross-resistentie tussen lincomycine en clindamycine.

Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening bij varkens wordt lincomycine snel geabsorbeerd. Een enkele orale toediening van lincomycine hydrochloride 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 $53\% \pm 19\%$ 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.

Bij overschrijding van de darmwand wordt lincomycine wijd verdeeld over alle weefsels, vooral de longen en de gewrichtsholtes; Het distributievolume is ongeveer 1 liter. De eliminatiehalveringstijd van lincomycine is groter dan 3 uur. Ongeveer 50% van lincomycine wordt gemetaboliseerd in de lever. Lincomycine ondergaat enterohepatische circulatie. Lincomycine wordt ongewijzigd of in de vorm van verschillende metabolieten geëlimineerd in gal en urine. Hoge concentraties van de actieve vorm worden waargenomen in de darm.

Kippen kregen lincomycine hydrochloride toegediend in het drinkwater aan een dosis van ongeveer 34 mg/liter (5.1-6.6 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende 7 dagen. Metabolieten omvatten meer dan 75% van de totale resten in de lever. Ongemetaboliseerde lincomycine daalde bij een iets snellere halveringstijd ($t_{1/2} = 5,8$ uur) dan het totale residu. Lincomycine en één onbekende metaboliet omvatten > 50% van de spier residu op nul uur. De excreta bevatten meestal ongemetaboliseerde lincomycine (60-85%) tijdens de behandeling

Verpakkingsgrootte:

Witte HDPE flacon met 150 g of 1,5 kg poeder voor gebruik in drinkwater met een witte verzegelde LDPE deksel.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.