

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsform, styrka hos det veterinärmedicinska läkemedlet, djurarter, administreringssätt, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU / EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsätt
Österrike	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Österrike	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	Pulver till oral lösning	Svin Kyckling	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Kyckling	Oral
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	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	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä - honor, kyckling och kalkon	Oral
Cypern	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grekland	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Kyckling	Oral
Tjeckien	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tjeckien	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä	Oral
Danmark	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	Pulver för användning i dricksvatten	Svin Kyckling	Oral
Estland	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgien	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä (broiler)	Oral

Frankrike	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrike	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin	Oral
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Tyskland	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	Pulver	Svin Höns (broiler, unghöns) Kalkon	Oral
Grekland	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grekland	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Kyckling (broiler)	Oral
Ungern	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ungern	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	Pulver till oral lösning	Svin Kyckling Kalkon	Oral
Irland	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irland	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	Pulver till oral lösning. Ljusgult till ljusbrunt lösligt pulver	Svin och fjäderfä (bortsett från ligghönan)	Svin: Linco- Spectin 100 lösligt pulver är en formulering för administrering i dricksvatten. Framställ färsk lösning varje dag. Fjäderfä: För dosering i dricksvatten.
Italien	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italien	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	Pulver för användning i dricksvatten	Svin Kyckling	Oral

Lettland	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Storbritannien	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Lösligt pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä	Oral
Litauen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Lösligt pulver	Svin Fjäderfä (bortsett från ligghörior)	Oral
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä	Oral
Nederländerna	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederländerna	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oralt pulver	Svin Fjäderfä, bortsett från ägg för human- konsumtion	Oral
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polen	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indykóv, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Pulver till oral lösning	Svin Kyckling Kalkon Anka och duva	Oral
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	Oralt pulver	Svin Fjäderfä (broiler, unghörs och kalkon)	Oral
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Storbritannien	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Lösligt pulver	Svin Kyckling Kalkon	Oral

Slovakien	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tjeckien	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä	Oral
Slovenien	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä	Oral
Spanien	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanien	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oralt pulver	Svin Fjäderfä	Oral
Storbritanni en	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Storbritannien	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulver till oral lösning	Svin Fjäderfä	Svin: för administrering i dricksvatten. Fjäderfä: för administrering som enda tillgång till dricksvatten tills konsumerat, därefter ges vid behov icke- medicinerat vatten resten av dagen

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Linco-Spectin 100 och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Linco-Spectin 100 är ett pulver för oral lösning som innehåller 33,3 g lincomycin (i form av lincomycinhydroklorid) och 66,7 g spectinomycin (i form av spectinomycinsulfat) per 150 g förpackning. Lincomycin är ett linkosamidantibiotikum som är nära besläktat med makrolid- och streptogramin B antimikrobiella medel. Det hämmar proteinsyntesen genom att binda till 50S-subenheten i bakteriens ribosomer. Det är främst verksamt mot grampositiva bakterier och obligata anaerobier, samt mot mykoplasma. Lincomycin fördelas väl in i vävnaderna och är känt för att ge höga intracellulära koncentrationer. Spectinomycin är klassificerat som ett aminocyclitol-antibiotikum, nästan som aminoglykosider, vilka hämmar proteinsyntesen genom att binda till ribosomens 30S-subenhet. Spectinomycins aktivitetsspektrum omfattar mykoplasma, aeroba gramnegativa bakterier och grampositiva kocker. Spectinomycin absorberas dåligt i mag-tarmkanalen och tar sig inte lätt över membran.

Den 28 september 2012 skickade Belgien en hänskjutningsanmälan i enlighet med artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, till CVMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten för Linco-Spectin 100 och associerade namn. Belgien hänsköt ärendet till följd av avvikande nationella beslut inom EU:s medlemsstater som resulterade i avvikelser i produktinformationen för Linco-Spectin 100 och associerade namn.

De områden som främst behöver harmoniseras i den befintliga produktinformationen gäller:

- mållart,
- indikationer,
- dosering,
- karenstider.

2. Diskussion om tillgängliga data

Svin

Indikationen för svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae* och associerade patogener styrktes av en litteraturgranskning och gamla farmaceutiska *in vitro*-känslighetsdata, en nyligen utförd *B. hyodysenteriae* MIC-undersökning, samt gamla kliniska studier.

Litteraturdata och de gamla farmaceutiska *in vitro*-känslighetsuppgifterna visar att lincomycins totala intervall är mycket brett för minsta hämmande koncentration (MIC) för *B. hyodysenteriae* och populationsvärdena för MIC₅₀ och MIC₉₀ är höga. I den nya MIC-undersökningen med 25 isolat från Belgien uppnåddes ett lincomycin- spectinomycin MIC-intervall på 1:2 till 32:64 µg/ml, med ett MIC₅₀ på 16:32 och ett MIC₉₀ på 32:64 µg/ml. Detta återspeglar den lätthet med vilken bakterien förvärvar resistensdeterminanter. Pringle *et al.* (2012)¹ har föreslagit ett epidemiologiskt begränsningsvärde på >1 µg/ml för lincomycin, med vilket 90 till 100 procent av isolaten klassificeras som "resistenta *in vitro*". Av dessa skäl och trots att de tillgängliga uppgifterna inte visar någon negativ utveckling över tid kunde det inte uteslutas att resultaten som erhöles i de gamla kliniska studier som utfördes vid tiden för

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.

läkemedelsutvecklingen inte återspeglar den kliniska effekten i moderna utbrott av svindysenteri. Emellertid har ingen exakt klinisk brytpunkt fastställts och de tillhandahållna uppgifterna ger för handen att känsligheten *in vitro* inte var korrelerad till klinisk effekt. Inga nya kliniska data tillhandahölls till stöd för detta uttalande. Avvikelsen kan eventuellt vara förknippad med faktumet att olika enteriska bakterier kan bidra till sjukdomens patogenes, och effekt kan erhållas i stammar med relativt höga MIC-värden till följd av hög lokal antimikrobiell koncentration i tarmen. Spectinomycin har ingen signifikant klinisk effekt på *B. hyodysenteriae*. Innehavaren av godkännande för försäljning spekulerar att spectinomycin kan ha en effekt på associerade patogener som är besläktade med svindysenteri, men en sådan effekt har inte formellt påvisats *in vivo* på specifika patogener.

In vitro-känslighetsuppgifterna för *Escherichia coli* och *Salmonella* var inte omfattande men bland dessa fanns data från en nyligen utförd paneuropeisk MIC-undersökning i enlighet med god laboratoriesed (GLP) på 100 isolat av *E. coli* och 100 isolat av *Salmonella* från kliniska fall. I denna studie varierade MIC-intervallet mellan 4:8 µg/ml upp till ≥256:512, med höga MIC₉₀ värden på >256 g/ml för spectinomycin, med en skenbart bimodal distribution. Detta är indikativt för en betydande andel resistens på hög nivå, även om ingen tydlig klinisk brytpunkt har fastställts. Detta kan delvis hänga samman med naturlig resistens hos dessa bakteriearter.

Klinisk effekt vid det föreslagna doseringsschemat om 10 mg/kg kroppsvikt under 7 dagar vid svindysenteri understöddes av två överlappande prövningar i laboratorieförhållanden och av två kliniska fältstudier. Dessa hade inte utförts i enlighet med god laboratoriesed (GLP) eller god klinisk sed (GCP) och det kliniska och bakteriologiska målförhållandet var inte väldefinierat i studierapporterna. I en av fältstudierna var målförhållandet dessutom en blandad enterisk och respiratorisk infektion med *Salmonella* och *Mycoplasma*, vilket bara har låg relevans för den sökta indikationen. Kombinationen lincomycin-spectinomycin visade sig dessutom vara överlägsen varje enskild aktiv substans. Trots att doserna i dessa studier uttrycktes som koncentrationer i dricksvatten vilket gjorde att bara uppskattningar kunde göras av de faktiska doserna i mg/kg kroppsvikt så ansågs uppskattningarna ligga tillräckligt nära det rekommenderade doseringsschemat. Dessutom är det harmoniserade doseringsschemat detsamma som har rekommenderats i de allra flesta medlemsstater.

Efter att ha beaktat samtliga data fann CVMP att denna indikation kan kvarstå.

Till stöd för indikationen för proliferativ enteropati orsakad av *Lawsonia intracellularis* tillhandahölls en litteraturgranskning av känslighetsdata *in vitro* samt två äldre kliniska effektstudier.

Resultaten av MIC-data från litteraturen, som bara berör ett fåtal isolat, visar totalt sett på höga MIC-värden för både lincomycin och spectinomycin. Det finns ingen fastställd klinisk brytpunkt.

I en provokationsstudie i enlighet med GLP behandlades svin med den rekommenderade dosen på 10 mg/kg kroppsvikt, men i 21 dagar istället för 7 dagar. Kombinationen visade på gynnsamma effekter vad gäller lesionsminskning och zootekniska effektmått, och bakteriell utsöndring avbröts fullständigt. Kombinationen var överlägsen lincomycin ensamt. I en multicenter fältstudie enligt GCP behandlades svin i enlighet med rekommendationen och medicinerat med Linco-Spectin 100 under 7 och 14 dagar var effektiv för behandling av ileit hos svin; det fanns ingen fördel av att behandla svin med ileit längre än 7 dagar.

Även om de fåtaliga tillgängliga uppgifterna visar att de aktiva substansernas aktivitet *in vitro* mot *L. intracellularis* är låg kan det hävdas att den kliniska situationen inte har ett direkt samband med läkemedlets kliniska effekt, med tanke på den väletablerade användningen av läkemedlet inom EU och att säkerhetsövervakningsrapporter inte visar några rapporter för utebliven effekt. Detta kan vara en följd av lincomycins respektive spectinomycins kombinerade intra- och extracellulära verkan. Dessutom är *L. intracellularis*, liksom *Brachyspira* spp. och andra atypiska tarmorganismer, troligen beroende av förhållanden som upprättats i tarmen av andra bakterier.

Efter att ha beaktat samtliga data fann CVMP att denna indikation kan godtas.

Den föreslagna karenstiden på 0 dagar understöddes väl av en resthaltsstudie där svin behandlades med hjälp av det föreslagna harmoniserade doseringsschemat om 10 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar, och anses godtagbar av CVMP.

Med hänsyn tagen till ramen för detta skiljedomsförfarande enligt artikel 34, ansågs den föreslagna indikationen för *L. intracellularis* hos svin vara godtagbar. Vad gäller *B. hyodysenteriae*, inräknat de redan nämnda frågorna, identifierades flera problem:

- Alla moderna författare tycks vara överens om att *B. hyodysenteriae* har en utbredd resistens mot lincomycin, även om ingen klinisk brytpunkt finns tillgänglig och det inte är känt i vilken omfattning stammar med förhöjda MIC-värden är kliniskt resistent.
- Det finns inga nya kliniska prövningar, fältprövningar eller publikationer som påvisar ändamålsenligheten av kombinationen lincomycin-spectinomycin mot moderna utbrott av svindysenteri, vilka är baserade på för närvarande godkända doseringsscheman.

CVMP fann dock att indikationen för *B. hyodysenteriae* bör kvarstå, med hänsyn tagen till ramen för detta skiljedomsförfarande enligt artikel 34.

En tydlig varning avseende risken för behandlingssvikt på grund av kliniskt resistent stammar av *B. hyodysenteriae* och associerade enterobacteriaceae (*E. coli*) bör trots detta ingå i avsnitt 4.4. Särskilda varningar för varje målart i produktresumén. Dessutom bör information ingå i avsnitt 5.1 om en utbredd sänkt känslighet hos *B. hyodysenteriae* och om den bimodala distributionen hos *E. coli*. Farmakodynamiska egenskaper. Likaså bör information om de bristande uppgifterna om resistensutvecklingen hos *L. intracellularis* ingå i de ovan nämnda avsnitten i produktresumén.

Kycklingar

Indikationen för kronisk respiratorisk sjukdom associerad med *Mycoplasma gallisepticum* och *E. coli* understöddes av två nyligen genomförda MIC-undersökningar och av äldre MIC-data från litteraturen. Utöver gamla experimentella studier och fältstudier av klinisk effekt, presenterades dessutom en nyligen genomförd farmaceutisk provokationsstudie, där sammanlagt 210 kycklingar hade använts för att undersöka läkemedlets effekt mot inducerad infektion med *E. coli* och/eller *M. gallisepticum*.

I den föreslagna harmoniserade produktresumén ströks alla hänvisningar till profylaktisk behandling, vilket bekräftades av CVMP.

Bland *in vitro*-känslighetsdata för *M. gallisepticum* ingick en ny MIC-undersökning av lincomycin-spectinomycin (kvoten 1:2) som utfördes på 60 isolat, vilken visade på ett MIC-intervall på [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml], och MIC₅₀/MIC₉₀ värden på 0,5:1 respektive 2:4 µg/ml. Totalt sett, även med beaktande av äldre litteraturuppgifter, är de relativt smala MIC-intervallen och låga MIC₅₀ och MIC₉₀ värdena, tillsammans med en monomodal distribution, indikativa för en låg resistensnivå som inte verkar utvecklas. Kombinationen kan ha en synergieffekt hos *Mycoplasma*, men den kliniska signifikansen av detta undersöktes inte.

För *E. coli* visade en nyligen genomförd paneuropeisk MIC-undersökning, med 67 kycklingisolat och 33 kalkonisolat, på ett brett MIC-intervall (från 2:4 till ≥256:512 µg/ml), en hög spectinomycin MIC₉₀ (256 µg/ml) och en bimodal distribution. Totalt sett och även med beaktande av äldre litteraturuppgifter föreslogs en klinisk resistens på minst 10 procent. Detta kan delvis förklaras med naturlig resistens. Emellertid har ingen klinisk brytpunkt fastställts. Det finns inga belägg för att denna situation utvecklas.

Av spectinomycins farmakokinetiska egenskaper är det känt att endast försumbara mängder tas upp från tarmen och att halterna i blodet i vilket fall inte uppnår MIC-koncentrationer i kycklingars

luftvägar efter oral administrering; dessutom är spectinomycin polärt och tar sig inte lätt över membran för att fördelas in i det intracellulära kompartmentet. På grundval av tester *in vitro* har det antagits att en metabolit eller nedbrytningsprodukt av spectinomycin produceras i tarmen och kan nå platsen för infektionen och störa vidhäftningen av *E. coli* till andningsvägarnas slemhinnor, men detta har inte utvärderats (Goren *et al.*, 1988)². Värdet av en kombinationsprodukt för denna indikation jämfört med en monoterapiprodukt (t.ex. lincomycin) är därför oklart.

Flera gamla provokationsstudier i laboratoriet påvisade en effekt av kombinationen mot experimentella inokulationer med *Mycoplasma spp.* och/eller *E. coli* hos kycklingar. Effekten föreföll bättre än med lincomycin ensamt, och något bättre än med spectinomycin ensamt. De använda doseringsschemana var dock mycket oklara och varierar möjligen mellan den föreslagna dosen 50 mg/kg kroppsvikt/dag och den högsta godkända dosen 150 mg/kg kroppsvikt. I en nyligen tillhandahållen provokationsstudie i enlighet med GCP visade sig det läkemedel som använts vid 50 mg/kg/dag under 7 dagar vara effektivt när det gällde att reducera kliniska tecken och lesioner förknippade med experimentell infektion med *E. coli* och/eller *M. gallisepticum* hos kycklingar, även om det bakteriella återisoleringsstalet var högt – och dess reducering icke-statistiskt signifikant för *E. coli* – och MIC-värdena för de infektiiva stammarna låg i den lägsta änden av det intervall som bestämts i MIC-undersökningarna. Denna studie var det enda formella påvisandet av nyttan med dosen på 50 mg/kg kroppsvikt, och den erhållna provokationen var bara lindrig till måttlig, utan observerad mortalitet.

I äldre fältstudier användes oftast ett doseringsschema om 150 mg/kg kroppsvikt i en första fas vilken följdes av 50 mg/kg kroppsvikt i en andra fas; dessa ansågs vara av låg relevans då de är inriktade på systematisk profylax och zootekniska/ekonomiska effektmått. Den harmoniserade dosen på 50 mg/kg kroppsvikt är totalt sett den lägsta godkända dosen bland de nationella godkännandena och den vanligaste rekommendationen för enbart behandling.

Eftersom upptaget av spectinomycin i magtarmkanalen är mycket litet och det inte tar sig lätt över membran kan dess effekt åtminstone delvis ha att göra med icke-specifika effekter på tarmfloran eller på effekterna av en metabolit.

Dessutom har läkemedlets långvariga användning och frånvaron av rapporterad bristande effekt i säkerhetsövervakningsdata noterats.

Karenstiden understöds av en studie där kycklingar behandlades med 500 mg/kg kroppsvikt under deras första levnadsvecka och med 60 mg/kg under deras tredje levnadsvecka; uppföljning av elimineringen utfördes bara efter den andra fasen. CVMP finner att den föreslagna karenstiden på 5 dagar är tillräcklig när kycklingar behandlas med hjälp av det föreslagna harmoniserade doseringsschemat om 50 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar.

Efter en total bedömning inom ramen för harmoniseringen av ett redan godkänt läkemedel, och av nedanstående skäl, fann CVMP att 50 mg/kg kroppsvikt under 7 dagar kan godtas som den harmoniserade dosen för kycklingar:

- En dos på 50 mg/kg kroppsvikt är den oftast förekommande rekommendationen för "behandling" bland de berörda produktresuméerna. I flera andra produktresuméer uttrycks dosen som en koncentration i dricksvatten uppgående till omkring 50 mg/kg kroppsvikt hos en betydande del av djuren.
- I den nyligen tillhandahållna kliniska effektstudien framkallade läkemedlet en tydlig förbättring av de kliniska tecknen på kronisk respiratorisk sjukdom och minskade omfattningen av den bakteriella invasionen. Detta var den enda tillgängliga prövningen där dosen 50 mg/kg kroppsvikt tydligt

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

visades vara gynnsam inom ramen för en behandling, även om provokationen var tämligen lindrig (dvs. ingen mortalitet registrerades).

- Resistens mot de berörda substanserna hos målbakterien uppvisar ingen ogynnsam utveckling över tid och inga större farhågor än för andra substanser som används på liknande sätt.
- Ett skadligt byte till användning av andra molekyler som anses vara viktigare för folkhälsan (t.ex. fluorokinoloner) kan uppstå om läkemedlet återkallas hos kycklingar.

Därför fann CVMP att indikationen hos kycklingar bör kvarstå, även om den bör anpassas såsom följer: "För behandling och förebyggande av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och *E. coli*, förknippad med låga mortalitetstal. Närvaron av sjukdomen i flocken måste vara fastställd innan läkemedlet används."

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Denna utvärdering av nytta-riskförhållandet utförs inom ramen för artikel 34 i direktiv 2001/82/EG, som i det aktuella förfarandet avser att uppnå harmonisering inom EU av villkoren för godkännande av läkemedlet Linco-Spectin 100 (och associerade namn). Hänskjutningen leder till en fullständig harmonisering av produktinformationen. Denna utvärdering fokuserar på frågor avseende harmoniseringen som kan förändra nytta-riskförhållandet.

Linco-Spectin 100 (och associerade namn) är ett pulver för användning i dricksvatten som innehåller de aktiva substanserna lincomycin (222 mg/g) och spectinomycin (444,7 mg/g). Det har godkänts i 24 av EU:s medlemsstater. Det första godkännandet för försäljning beviljades 1972.

Nyttabedömning

Direkt nytta

Svin

Läkemedlet har använts vid de föreslagna indikationerna (svindysenteri och proliferativ enteropati) i flera årtionden i många av EU:s medlemsstater, baserat på lincomycins och spectinomycins komplementära aktivitetsspektrum på de primära patogenerna *B. hyodysenteriae* och *L. intracellularis* och på potentiellt associerade enteriska patogener som *E. coli*.

Klinisk effekt vid svindysenteri vid ett doseringsschema nära intill det rekommenderade harmoniserade doseringsschemat om 10 mg/kg kroppsvikt under 7 dagar understöds av äldre laboratoriestudier och kliniska fältstudier, trots att de inte har utförts i enlighet med GLP eller GCP och att de kliniska och bakteriologiska inklusionskriterierna inte alltid är exakt definierade i studierapporterna. Lincomycin och spectinomycin visade sig vara effektivare än varje enskild substans.

Klinisk effekt mot proliferativ enteropati styrks av en laboratoriestudie i enlighet med GLP och en multicenter fältstudie i enlighet med GCP, förutom att djuren i laboratoriestudien genomgick 21 dagars behandling. Kombinationen visade sig vara överlägsen lincomycin ensamt. I provokationsstudien föreföll den bakteriella infektionen vara utrotad.

Enligt litteraturuppgifter kan den minskade känsligheten hos *B. hyodysenteriae* i viss grad övervinnas genom de höga koncentrationer som uppnås lokalt. Trots de aktiva substansernas låga aktivitet *in vitro* mot *L. intracellularis* kan kombinationen vara effektiv till följd av lincomycins respektive spectinomycins kombinerade intra- och extracellulära verkan. Dessutom kan effekten vara påverkad av de förhållanden som upprättats i tarmen av olika associerade enteriska bakterier.

Inga rapporter om bristande effekt av Linco-Spectin 100 förekommer i säkerhetsövervakningsrapporter vid de rekommenderade harmoniserade indikationerna hos svin.

Kycklingar

Hos kycklingar är läkemedlet redan indicerat i många av EU:s medlemsstater för behandling av kronisk respiratorisk sjukdom, förknippade med *Mycoplasma* och/eller *E. coli*. Den vanligaste doseringsrekommendationen för behandling är 50 mg/kg kroppsvikt/dag; i ett fåtal produktresuméer rekommenderas 150 mg/kg kroppsvikt och i vissa andra anges bara en koncentration i vatten, motsvarande omkring 50 mg/kg kroppsvikt.

Även om verkningsmekanismen på systemisk nivå för oralt administrerat spectinomycin inte klarlagts, verkar dess kliniska nytta och nyttan av kombinationen vara påvisad i flera äldre provokationsstudier i laboratoriet; men de doseringsscheman som tillämpas i dessa studier kan bara uppskattas och varierar troligen från den harmoniserade dosen på 50 mg/kg kroppsvikt/dag till åtminstone den högsta godkända dosen på 150 mg/kg kroppsvikt/dag. De äldre fältstudierna utfördes inom ramen för systematisk profylax och använde doseringsscheman i två faser; förhållandena vid dessa studier ger inte stöd för den föreslagna dosen 50 mg/kg kroppsvikt.

I en nyligen tillhandahållen provokationsstudie i enlighet med GCP visade sig läkemedlet som använts vid 50 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar vara effektivt när det gällde att reducera kliniska tecken, lesioner och bakteriell återisolering förknippade med experimentell infektion med *E. coli* och/eller *M. gallisepticum* hos kycklingar, även om det bakteriella återisoleringstalet var högt, med en icke-statistiskt signifikant reduktion för *E. coli*, och MIC-värdena för de infektiiva stammarna var låga jämfört med de flesta fältstammar. Denna studie är det enda formella påvisandet av nyttan med dosen på 50 mg/kg kroppsvikt, och den erhållna provokationen var bara lindrig till måttlig, utan observerad mortalitet.

Inga rapporter om bristande effekt av Linco-Spectin 100 förekommer i säkerhetsövervakningsrapporter vid den föreslagna harmoniserade indikationerna hos kycklingar.

Indirekt nytta

I synnerhet vid respiratoriska sjukdomar hos kycklingar kan tillgången till Linco-Spectin 100 begränsa användningen av andra antimikrobiella medel som anses mer avgörande för djurs och människors hälsa, t.ex. fluorokinoloner.

Riskbedömning

Eftersom de doseringsscheman som CVMP rekommenderade inte har ökats, och indikationerna inte har utökats med hänsyn till de som har godkänts i de flesta av produktresuméerna, finns det inga nya farhågor efter bedömningen av tolerans i målarten. Det finns gamla toleransstudier för svin, kycklingar och kalkoner. Tolerans återges fortfarande tillräckligt av de harmoniserade texterna för produktresuméns avsnitt 4.5 (i) Särskilda försiktighetsåtgärder för djur, 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad) samt 4.10 Överdoser.

Eftersom doseringsschemana och indikationerna inte har utökats ändras inte heller bedömningen av säkerhet för användaren.

Konsumentssäkerheten fortsätter att vara säkerställd genom de rekommenderade harmoniserade karenstiderna på 0 dagar hos svin och 5 dagar hos kycklingar.

De rekommenderade harmoniserade doseringsschemana leder inte till en förhöjd exponering av miljön för de aktiva substanserna.

Möjlig resistens till följd av användningen av lincomycin till djur kan påverka djurhälsan, inräknat genom korsresistens med makrolider. Resistens mot makrolider och linkosamider har uppstått bland djurpatogener och är vanlig i vissa arter. I *Brachyspira hyodysenteriae* är nästan samtliga isolat resistenta, åtminstone vad gäller den vilda typens känslighet *in vitro*. Därför, och trots att de tillhandahållna litteraturuppgifterna inte visar någon utveckling över tid, kan det inte uteslutas att resultaten från de gamla kliniska studier som utfördes vid tiden för läkemedelsutvecklingen inte återspeglar den kliniska effekten i moderna utbrott av svindysenteri.

Även om risken inte har bedömts helt otvetydigt finns det en verklig risk för påverkan av människors hälsa genom korsresistens mot clindamycin och andra substanser i gruppen makrolider, linkosamider och streptograminer (MLS). Bakterier hos människor och djur delar samma resistensdeterminanter. Resistens kan vara ett direkt problem när den påverkar zoonotiska patogener såsom *Campylobacter* och *Enterococcus*, eller kan överföras horisontellt till mänskliga patogener via mobila genetiska element. MLS-antimikrobiella medel anges av WHO (AGISAR, 2009)³ som avgörande för behandlingen av vissa zoonotiska infektioner hos människor (såsom *Campylobacter*-infektioner).

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Den potentiella risken för resistensutveckling som kan påverka läkemedelseffekten, och den totala hälsan hos djur och människor, begränsas genom följande:

- Begränsning av indikationerna till de som är tillräckligt styrkta genom effektdata.
- Radering av alla rekommendationer för profylaktisk användning.
- Införande av information om resistensstatus och varningar om återhållsam användning med tanke på resistens, i produktresuméns avsnitt 4.4 Särskilda varningar för varje målart, 4.5 (i) Särskilda försiktighetsåtgärder för djur samt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Vad gäller utvärderingen av de för närvarande tillgängliga uppgifterna fann CVMP att nytta-riskprofilen för målarten svin är fortsatt positiv. Den möjliga påverkan på den kliniska effekten av det höga resistenstalet *in vitro* som ses hos *B. hyodysenteriae* bedömdes inte i nyligen genomförda kliniska studier; men inom ramen för detta skiljedomsförfarande enligt artikel 34, avseende harmonisering av villkoren för godkännande av ett redan godkänt läkemedel, fann man att detta inte bör leda till att indikationen tas bort.

För att återspegla faktumet att provokationen var lindrig till måttlig och utan registrerad mortalitet i den enda studien som formellt påvisar effekt för dosen på 50 mg/kg mot kliniska tecken och lesioner vid kronisk respiratorisk sjukdom, föreslås det att indikationen hos kycklingar ändras som följer:

"För behandling och förebyggande av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och *Escherichia coli*, och förknippad med låga mortalitetstal.

Närvaron av sjukdomen i flocken måste vara fastställd innan läkemedlet används."

Det totala nytta-riskförhållandet för läkemedlet för användning till svin och kycklingar ansågs vara positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Skälen är följande:

³ Rapport från första mötet av WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), den 15-19 juni 2009. http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

- CVMP fann att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP granskade sammanfattningen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln från innehavarna av godkännandet för försäljning och beaktade samtliga inlämnade data.

CVMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av Linco-Spectin 100 och associerade namn ändras i enlighet med bilaga I för vilka produktresuméer, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

<Läkemedlets namn> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiva substanser:

Linkomycin (som linkomycinhydroklorid)	222 mg/g
Spektinomycin (som spektinomycinsulfat)	444,7 mg/g

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för användning i dricksvatten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Svin och kyckling.

4.2 Indikationer, specificera djurslag

Svin

För behandling och förebyggande av dysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteria* och för behandling och förebyggande av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *Lawsonia intracellularis*, och samhörande enteriska patogener (*Escherichia coli*).

Förekomsten av sjukdomen i hjorden måste verifieras före användning av produkten.

Kyckling

För behandling och förebyggande av kronisk respiratorisk sjukdom (CRD) orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och *Escherichia coli*, och förknippad med en låg mortalitetsgrad.

Förekomsten av sjukdomen i flocken måste verifieras före användning av produkten.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot aktiva substanser eller mot några hjälpämnen.

Använd inte till djur med nedsatt leverfunktion.

Låt inte kaniner, gnagare (t.ex. chinchillor, hamstrar, marsvin), hästar eller idisslare ha tillgång till vatten eller mat innehållande linkomycin. Intag hos dessa djurarter kan leda till svåra gastrointestinala effekter.

Använd inte till ligghönor.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Av *E. coli* visar en betydande del av stammarna höga MIC-värden (minsta hämmande koncentrationer) mot linkomycin-spektinomycin-kombinationen och kan vara kliniskt resistenta, även om något gränsvärde inte har definierats.

På grund av tekniska begränsningar är det svårt att testa *in vitro* känsligheten av *L. intracellularis*, och information om linkomycin-spektinomycin-resistens i denna art saknas.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Linkomycinresistens är omfattande i *B. hyodysenteriae* och kan leda till klinisk behandlingsvikt.

Det är förnuftig klinisk praxis att basera behandlingen på känslighetstest av bakterien som är isolerad från djuret. Ifall detta inte är möjligt, skall terapin basera sig på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känsligheten av målbakterien.

Användning av veterinärläkemedlet, som avviker från instruktionerna i produktresumén kan öka risken för utveckling och urval av resistent bakterier och minska effekten av makrolidbehandling på grund av korsresistens.

Oral användning av linkomycin-innehållande produkter är endast indikerad hos svin och kyckling. Låt inte andra djur ha tillgång till det medicinerade vattnet. Linkomycin kan orsaka svåra gasrointestinala störningar hos andra djurarter.

Upprepad eller förlängd användning skall undvikas genom förbättrad bondgårdsskötsel och desinfektionsåtgärder.

Diagnosen skall övervägas på nytt om förbättring inte ses efter 5 dagar.

Sjuka djur har försämrad aptit och förändrade dricksvanor, och allvarligt drabbade djur kan därför behöva parenteral behandling.

Detta pulver är endast för användning i dricksvattnet och det skall upplösas före användning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för linkomycin, spektinomycin eller fodermjöl av soja ska undvika kontakt med läkemedlet. Försiktighet skall vidtas att inte resa upp och andas in något damm. Hud- och ögonkontakt skall undvikas.

Personlig skyddsutrustning med godkänt andningsskydd (antingen en halvmask för engångsbruk anpassad enligt europeisk standard EN 149 eller en återanvändbar mask anpassad enligt europeiskt standard EN 140 med filter 143), handskar och skyddsglasögon skall användas vid hantering och blandning av produkten.

Tvätta händer och all utsatt hud omedelbart efter användning.

Om symptom som hudutslag eller ihållande ögonirritation framkommer efter exponering, sök omedelbart läkarhjälp och visa bipacksedeln eller etiketten åt läkaren.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Fall av diarré eller mjuk avföring och/eller perianal inflammation har framkommit hos friska svin i början av behandlingen. Symptomen försvann efter 5 till 8 dagar utan att avbryta behandlingen.

Sällsynta fall av irritation/upphetsning, hudutslag/klåda har också observerats.

Allergiska/överkänslighetsreaktioner är sällsynta men kan förekomma och kräva att behandlingen med läkemedlet avbryts. Symptomatisk behandling skall vidtas

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 djur)

- Ovanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 djur)
- Mycket ovanliga (färre än 1 djur av 10 000 djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Svin

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation.

Laboratorieundersökningar hos hundar och råttor har inte påvisat reproduktionstoxicitet, fostertoxicitet eller teratogena effekter för linkomycin och spektinomycin.

Linkomycin utsöndras i mjölk.

Använd endast enligt nytto-risk-bedömningen av den ansvariga veterinären.

Kyckling

Använd inte till äggläggande fåglar.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blandning med andra läkemedel skall generellt undvikas.

Kombinationen av linkosamider och makrolider är antagonistisk på grund av kompetitiv bindning till deras receptorer. Kombination med anestetika kan leda till möjlig neuromuskulär blockad.

Ge inte med kaolin eller pektin då de kan försämra absorptionen av linkomycin. Om samadministrering är nödvändigt, skall det gå 2 timmar emellan intagningarna.

4.9 Dos och administreringssätt

Administreras oralt med dricksvattnet.

Rekommenderad dosering är:

Svin: 3,33 mg linkomycin och 6,67 mg spektinomycin/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar. Detta motsvarar 15 mg pulver/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar.

Kyckling: 16,65 mg linkomycin och 33,35 mg spektinomycin/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar. Detta motsvarar 75 mg pulver/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar.

Behandlingen ska påbörjas genast då de första kliniska symptomen framkommer.

Vid beredning av dricksvattnet beror mängden av läkemedlet som blandas i på djurens kroppsvikt samt på deras verkliga, dagliga vattenintag.

För att försäkra den rätta dosen och undvika underdosering, skall de genomsnittliga kroppsvikterna i djurgruppen och den dagliga vattenkonsumtionen fastställas så noggrant som möjligt.

Det medicinerade dricksvattnet skall vara den enda tillgången till dricksvatten under behandlingstiden. Medicinerat vatten som inte förbrukas inom 24 timmar skall kasseras.

I fall av sjukdom som åtföljs av minskat vattenintag, behövs möjligtvis parenteral behandling.

Använd följande indikationer som grund för exakt uträkning av mängden läkemedel som blandas i dricksvattnet.

Svin:

Använd följande formel för att fastställa utspädningsvolymen (i liter dricksvatten) som behövs för 150 g av veterinärläkemedlet:

$$\text{Volymen (l) för 150 g av veterinärläkemedlet} = \frac{10\,000 \times [\text{daglig vattenkonsumtion per djur (l)}]}{\text{genomsnittliga kroppsvikten för ett svin (kg)}}$$

Hos svin motsvarar 150 g av läkemedlet dosen för 10 000 kg kroppsvikt per dag.

Som indikation varierar standard vattenintag runt 0,15 l/kg kroppsvikt/dag. Tabellen nedan visar vattenvolymer som skall användas för att utspäda 150 g av veterinärläkemedlet.

Vattenkonsumtion	150 g pulver = 100 g antibiotisk aktivitet skall utspädas i...
0,1 l/kg kroppsvikt/dag	1 000 l dricksvatten
0,15 l/kg kroppsvikt/dag	1 500 l dricksvatten
0,2 l/kg kroppsvikt/dag	2 000 l dricksvatten
0,25 l/kg kroppsvikt/dag	2 500 l dricksvatten

Kyckling:

Använd följande formel för att fastställa utspädningsvolymen (i liter dricksvatten) som behövs för 150 g av veterinärläkemedlet:

$$\text{Volymen (l) för 150 g av veterinärläkemedlet} = \frac{2\,000 \times [\text{daglig vattenkonsumtion per fågel (l)}]}{\text{genomsnittliga kroppsvikten för en fågel (kg)}}$$

150 g av veterinärläkemedlet motsvarar dosen för 2 000 kg kroppsvikt per dag.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

I händelse av överdosering hos svin, kan en förändring av konsistensen av avföringen (mjuk avföring och/eller diarré) observeras.

Hos kycklingar som behandlades med flera gånger den rekommenderade dosen, observerades förstoring av blindtarmen samt onormalt innehåll i blindtarmen.

I händelse av överdos i misstag, skall behandlingen avbrytas och påbörjas med rekommenderad dos.

4.11 Karenstid(er)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: Noll dagar.

Kyckling:

Kött och slaktbiprodukter: 5 dagar.

Ej godkänt för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion, inkluderande unghöns som ska producera ägg för humankonsumtion.

Djur ska inte lakteras för humankonsumtion under behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, linkomycin kombinationer.
ATCvet-kod: QJ01FF52.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

“Läkemedlets namn (kompletteras nationellt)” är en kombination av två antibiotika, linkomycin och spektinomycin, som har komplementärt verkningspektrum.

Linkomycin

Linkomycin är ett linkosamidantibiotikum som produceras av *Streptomyces lincolnensis* och hämmar proteinsyntes. Linkomycin binder till bakterieribosomens 50S -underenhet nära peptidyltransferascentret och stör peptidkedjans förlängningsprocess genom att hämma bildningen av 50S-underenheten och genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA.

Linkomycin är verksamt mot grampositiva bakterier, några anaeroba gramnegativa bakterier (som *Brachyspira hyodysenteriae*) och mykoplasma. Den har liten eller ingen alls effekt mot gramnegativa bakterier som *Escherichia coli*.

Fastän linkosamider generellt beaktas som bakteriostatiska medel, beror aktiviteten på känsligheten av organismen samt på antibiotikans koncentration. Linkomycin kan vara antingen baktericidalt eller bakteriostatiskt.

Resistens för linkomycin förekommer ofta till följd av plasmidburna faktorer (erm-gener) som kodar för metylaser som modifierar det ribosomala bindningsstället, och ofta leder till korsresistens med andra antibiotikum i MLSb-gruppen. Däremot är den mest utbredda mekanismen hos *B. hyodysenteriae* och mykoplasma förändring av bindningsstället genom mutation (kromosomal resistens).

Linkomycinresistens som förmedlas via effluxpumpar, eller genom inaktivering av enzymer, har också påvisats. Det är ofta fullständig korsresistens mellan linkomycin och klindamycin.

Resistens för linkomycin kan lätt utvecklas i *B. hyodysenteriae* och de flesta undersökta isolaten visar nedsatt känslighet *in vitro*.

Spectinomycin

Spektinomycin är en aminocyklitol, ett antibiotikum som produceras av *Streptomyces spectabilis*. Den har bakteriostatisk verkan och verkar mot *Mycoplasma* spp. och mot några gramnegativa bakterier som *E.coli*.

Mekanismen genom vilken oralt administrerad spektinomycin verkar systemet på patogener trots låg absorption är inte helt klargjord, och kan möjligtvis delvis bero på indirekt effekt på tarmfloran, eller effekter av metabolit(er).

Kromosomal ett-steps mutation till hög-nivå spektinomycinresistens utvecklas i många enterobakterier (som *E. coli*). Plasmidförmedlad resistens är mindre vanligt. Stammar med kromosomal resistens visar inte korsresistens med aminoglykosider.

MIC-distributionen för *E. coli* och *Salmonella* spp. ser ut att vara bimodal med ett signifikant antal stammar med höga värden; detta kan möjligtvis motsvara naturlig resistens.

In vitro undersökningar såväl som klinisk effektdata påvisar verkan av linkomycin-spectinomycin-kombinationen mot *Lawsonia intracellularis*.

På grund av tekniska begränsningar är känsligheten av *Lawsonia intracellularis* svår att testa *in vitro*, och information om resistensen i denna art fattas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Linkomycin

Hos svin absorberas linkomycin snabbt efter oral administration. En enkel oral administrering av linkomycinhydroklorid, med dosnivåer på cirka 22, 55 eller 100 mg/kg kroppsvikt hos svin, gav dosrelaterade linkomycinkoncentrationer i serum, påvisade i 24-36 timmar efter administrering. Maximala serumkoncentrationer observerades 4 timmar efter dosering. Liknande resultat observerades efter en enkeldos på 4,4 och 11,0 mg/kg kroppsvikt hos svin. Koncentrationerna kunde påvisas i 12-16 timmar, med maximal koncentration vid 4 timmar. En enkeldos oralt på 10 mg/kg kroppsvikt administrerades till svin för att fastställa biotillgängligheten. Den orala absorptionen av linkomycin var 53 % ± 19 %.

Upprepad dosering av svin med dagliga orala doser på 22 mg linkomycin/kg kroppsvikt i 3 dagar visade ingen linkomycinackumulering i arten. Det fanns inga detektbara serumkoncentrationer av antibiotika 24 timmar efter administration.

Farmakokinetikstudier med linkomycin i svin visar att linkomycin är biotillgängligt efter intravenös, intramuskulär eller oral administration. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering för alla administrationssätt är 2,82 timmar hos svin.

Hos kycklingar behandlade med "*Läkemedlets namn (kompletteras nationellt)*" i dricksvattnet med måldosen 50 mg/kg kroppsvikt av totalaktivitet (med förhållandet linkomycin:spektinomycin 1:2) i 7 på varandra följande dagar, var C_{max} efter första dosen av läkemedelinnehållande vatten beräknad att vara 0,0631 µg/ml. C_{max} inträffade 4 timmar efter introduktionen av läkemedelinnehållande vatten.

Spektinomycin

Studier utförda i flera olika djurarter har visat att spektinomycin genomgår en begränsad absorption från tarmen (mindre än 4-7 %) efter oral administrering. Spektinomycin har låg tendens till proteinbindning och låg fettupplöslighet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat
Laktos

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: "*kompletteras nationellt*".

Hållbarhet efter spädning enligt anvisning: 24 timmar

Medicinerat vatten som inte konsumeras inom 24 timmar ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras torrt.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Vit HDPE-flaska innehållande 150 g eller 1,5 kg pulver för oral lösning med vitt, förseglat LDPE-lock. Dubbel LDPE-påse innehållande 4,5 kg pulver i ett förseglat polypropenkärl med polypropenlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras nationellt.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras nationellt.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Kompletteras nationellt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Flaskor innehållande 150 g eller 1,5 kg och en så innehållande 4,5 kg

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

<Läkemedlets namn> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling
Linkomycin (som linkomycinhydroklorid)/spektinomycin (som spektinomycinsulfat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Linkomycin (som linkomycinhydroklorid)	222 mg/g
Spektinomycin (som spektinomycinsulfat)	444,7 mg/g

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. DJURSLAG

Svin och kyckling

6. INDIKATION(ER)

Läs bipacksedeln före användning.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID

Karenstid:
Svin: Kött och slaktbiprodukter: Noll dagar.
Kyckling: Kött och slaktbiprodukter: 5 dagar.
Ej godkänt för användning till fåglar som producerar eller ska producera ägg för humankonsumtion.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet efter spädning enligt anvisning: 24 timmar

Medicinerat vatten som inte konsumeras inom 24 timmar ska kasseras.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras torrt.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL FÖR

<Läkemedlets namn> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:
Kompletteras nationellt

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:
Kompletteras nationellt

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Aktiva substanser:

Linkomycin (som linkomycinhydroklorid)	222 mg/g
Spektinomycin (som spektinomycinsulfat)	444,7 mg/g

Hjälpämnen:

Natriumbensoat, laktos

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Svin

För behandling och förebyggande av dysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteria* och för behandling och förebyggande av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *Lawsonia intracellularis*, och samhörande enteriska patogener (*Escherichia coli*).

Förekomsten av sjukdomen i hjorden måste verifieras före användning av produkten.

Kyckling

För behandling och förebyggande av kronisk respiratorisk sjukdom (CRD) orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och *Escherichia coli*, och förknippad med en låg mortalitetsgrad.

Förekomsten av sjukdomen i flocken måste verifieras före användning av produkten.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot aktiva substanser eller mot några hjälpämnen.

Använd inte till djur med nedsatt leverfunktion.

Låt inte kaniner, gnagare (t.ex. chinchillor, hamstrar, marsvin), hästar eller idisslare ha tillgång till vatten eller mat innehållande linkomycin. Intag hos dessa djurarter kan leda till svåra gastrointestinala effekter.

Använd inte till ligghönor.

6. BIVERKNINGAR

Fall av diarré eller mjuk avföring och/eller perianal inflammation har framkommit hos friska svin i början av behandlingen. Symptomen försvann efter 5 till 8 dagar utan att avbryta behandlingen. Sällsynta fall av irritation/upphetsning, hudutslag/klåda har också observerats. Allergiska/överkänslighetsreaktioner är sällsynta men kan förekomma och kräva att behandlingen med läkemedlet avbryts. Symptomatisk behandling skall vidtas

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 djur)
- Ovanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 djur)
- Mycket ovanliga (färre än 1 djur av 10 000 djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna bipacksedel, tala om det för veterinären.

7. DJURSLAG

Svin och kyckling

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreras oralt med dricksvattnet.

Rekommenderad dosering är:

Svin: 3,33 mg linkomycin och 6,67 mg spektinomycin/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar. Detta motsvarar 15 mg pulver/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar.

Kyckling: 16,65 mg linkomycin och 33,35 mg spektinomycin/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar. Detta motsvarar 75 mg pulver/kg kroppsvikt/dag i 7 dagar.

Behandlingen ska påbörjas genast då de första kliniska symptomen framkommer.

Vid beredning av dricksvattnet beror mängden av läkemedlet som blandas i på djurens kroppsvikt samt på deras verkliga, dagliga vattenintag.

För att försäkra den rätta dosen och undvika underdosering, skall de genomsnittliga kroppsvikterna i djurgruppen och den dagliga vattenkonsumtionen fastställas så noggrant som möjligt.

Det medicinerade dricksvattnet skall vara den enda tillgången till dricksvatten under behandlingstiden. Medicinerat vatten som inte förbrukas inom 24 timmar skall kasseras.

I fall av sjukdom som åtföljs av minskat vattenintag, behövs möjligtvis parenteral behandling.

Använd följande indikationer som grund för exakt uträkning av mängden läkemedel som blandas i dricksvattnet.

Svin:

Använd följande formel för att fastställa utspädningsvolymen (i liter dricksvatten) som behövs för 150 g av veterinärläkemedlet:

$$\text{Volymen (l) för 150 g av veterinärläkemedlet} = \frac{10\,000 \times [\text{daglig vattenkonsumtion per djur (l)}]}{\text{genomsnittliga kroppsvikten för ett svin (kg)}}$$

Hos svin motsvarar 150 g av läkemedlet dosen för 10 000 kg kroppsvikt per dag.

Som indikation varierar standard vattenintag runt 0,15 l/kg kroppsvikt/dag. Tabellen nedan visar vattenvolymen som skall användas för att utspäda 150 g av veterinärläkemedlet.

Vattenkonsumtion	150 g pulver = 100 g antibiotisk aktivitet skall utspädas i...
0,1 l/kg kroppsvikt/dag	1 000 l dricksvatten
0,15 l/kg kroppsvikt/dag	1 500 l dricksvatten
0,2 l/kg kroppsvikt/dag	2 000 l dricksvatten
0,25 l/kg kroppsvikt/dag	2 500 l dricksvatten

Kyckling:

Använd följande formel för att fastställa utspädningsvolymen (i liter dricksvatten) som behövs för 150 g av veterinärläkemedlet:

$$\text{Volymen (l) för 150 g av veterinärläkemedlet} = \frac{2\,000 \times [\text{daglig vattenkonsumtion per fågel (l)}]}{\text{genomsnittliga kroppsvikten för en fågel (kg)}}$$

150 g av veterinärläkemedlet motsvarar dosen för 2 000 kg kroppsvikt per dag.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Detta pulver är endast för användning i dricksvattnet och det skall upplösas före användning. Det medicinerade dricksvattnet skall vara den enda tillgången till dricksvatten under behandlingstiden. Medicinerat vatten skall bytas ut varje dag.

Upprepad eller förlängd användning skall undvikas genom förbättrad bondgårdsskötsel och desinfektionsåtgärder.

Användningen av preparatet bör basera sig på känslighetstest. Ifall detta inte är möjligt, skall terapin basera sig på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känsligheten av målbakterien. Om läkemedlet används på ett sätt som avviker från instruktionerna i produktresumén finns en risk att bakterier som är resistenta mot linkomycin och spektinomycin ökar, vilket kan minska effekten av andra antimikrobiska läkemedel i samma eller relaterade klasser på grund av möjlig korsresistens.

Diagnosen skall övervägas på nytt om förbättring inte ses efter 5 dagar.

10. KARENSTID

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: Noll dagar.

Kyckling:

Kött och slaktbiprodukter: 5 dagar.

Ej godkänt för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion, inkluderande unghöns som ska producera ägg för humankonsumtion.

Djur ska inte slaktas för humankonsumtion under behandlingen.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras torrt.

Medicinerat vatten som inte konsumeras inom 24 timmar ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på flaskan eller påsen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: 24 timmar.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Linkomycinresistens är omfattande i *B. hyodysenteriae* och kan leda till klinisk behandlingsvikt.

Det är förnuftig klinisk praxis att basera behandlingen på känslighetstest av bakterien som är isolerad från djuret. Ifall detta inte är möjligt, skall terapin basera sig på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känsligheten av målbakterien.

Användning av veterinärläkemedlet, som avviker från instruktionerna i produktresumén kan öka risken för utveckling och urval av resistenta bakterier och minska effekten av makrolidbehandling på grund av korsresistens.

Av *E. coli* visar en betydande del av stammarna höga MIC-värden (minsta hämmande koncentrationer) mot linkomycin-spektinomycin-kombinationen och kan vara kliniskt resistenta, även om något gränsvärde inte har definierats.

På grund av tekniska begränsningar är det svårt att testa *in vitro* känsligheten av *L. intracellularis*, och information om linkomycin-spektinomycin-resistens i denna art saknas.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Oral användning av linkomycin-innehållande produkter är endast indikerad hos svin och kyckling. Låt inte andra djur ha tillgång till det medicinerade vattnet. Linkomycin kan orsaka svåra gasröintestinala störningar hos andra djurarter.

Upprepad eller förlängd användning skall undvikas genom förbättrad bondgårdsskötsel och desinfektionsåtgärder.

Diagnosen skall övervägas på nytt om förbättring inte ses efter 5 dagar.

Sjuka djur har försämrad aptit och förändrade dricksvanor, och allvarligt drabbade djur kan därför behöva parenteral behandling.

Detta pulver är endast för användning i dricksvattnet och det skall upplösas före användning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Personer som är överkänsliga för linkomycin, spektinomycin eller fodermjöl av soja ska undvika kontakt med läkemedlet. Försiktighet skall vidtas att inte resa upp och andas in något damm. Hud- och ögonkontakt skall undvikas.

Personlig skyddsutrustning med godkänt andningsskydd (antingen en halvmask för engångsbruk anpassad enligt europeisk standard EN 149 eller en återanvändbar mask anpassad enligt europeiskt standard EN 140 med filter 143), handskar och skyddsglasögon skall användas vid hantering och blandning av produkten.

Tvätta händer och all utsatt hud omedelbart efter användning.
Om symptom som hudutslag eller ihållande ögonirritation framkommer efter exponering, sök omedelbart läkarhjälp och visa bipacksedeln eller etiketten åt läkaren.

Dräktighet och digivning:

Svin

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation.

Laboratorieundersökningar hos hundar och råttor har inte påvisat reproduktionstoxicitet, fostertoxicitet eller teratogena effekter för linkomycin och spektinomycin.

Linkomycin utsöndras i mjölk.

Använd endast enligt nytto-risk-bedömningen av den ansvariga veterinären.

Äggläggning:

Kyckling

Använd inte till äggläggande hönor.

Andra läkemedel och <Läkemedlet namn>:

Blandning med andra läkemedel skall generellt undvikas.

Kombinationen av linkosamider och makrolider är antagonistisk på grund av kompetitiv bindning till deras receptorer. Kombination med anestetika kan leda till möjlig neuromuskulär blockad.

Ge inte med kaolin eller pektin då de kan försämra absorptionen av linkomycin. Om samadministrering är nödvändigt, skall det gå 2 timmar emellan intagningarna.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

I händelse av överdosering hos svin, kan en förändring av konsistensen av avföringen (mjuk avföring och/eller diarré) observeras.

Hos kycklingar som behandlades med flera gånger den rekommenderade dosen, observerades förstoring av blindtarmen samt onormalt innehåll i blindtarmen.

I händelse av överdos i misstag, skall behandlingen avbrytas och påbörjas med rekommenderad dos.

Blandbarhetsproblem:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Fråga veterinären hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Kompletteras nationellt.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Pharmakodynamiska egenskaper

Linkomycin är ett linkosamidantibiotikum som produceras av *Streptomyces lincolnensis* och hämmar proteinsyntes. Linkomycin binder till bakterieribosomens 50S -underenhet nära peptidyltransferascentret och stör peptidkedjans förlängningsprocess genom att hämma bildningen av 50S-underenheten och genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA.

Linkomycin är verksamt mot grampositiva bakterier, några anaeroba gramnegativa bakterier (som *Brachyspira hyodysenteriae*) och mykoplasma. Den har liten eller ingen alls effekt mot gramnegativa bakterier som *Escherichia coli*.

Fastän linkosamider generellt beaktas som bakteriostatiska medel, beror aktiviteten på känsligheten av organismen samt på antibiotikans koncentration. Linkomycin kan vara antingen baktericidalt eller bakteriostatiskt.

Resistens för linkomycin förekommer ofta till följd av plasmidburna faktorer (erm-gener) som kodar för metylaser som modifierar det ribosomala bindningsstället, och ofta leder till korsresistens med andra antibiotikum i MLSb-gruppen. Däremot är den mest utbredda mekanismen hos *B. hyodysenteriae* och mykoplasma förändring av bindningsstället genom mutation (kromosomal resistens).

Linkomycinresistens som förmedlas via effluxpumpar, eller genom inaktivering av enzymer, har också påvisats. Det är ofta fullständig korsresistens mellan linkomycin och klindamycin.

Resistens för linkomycin kan lätt utvecklas i *B. hyodysenteriae* och de flesta undersökta isolaten visar nedsatt känslighet *in vitro*.

Spektinomycin

Spektinomycin är en aminocyklitol, ett antibiotikum som produceras av *Streptomyces spectabilis*. Den har bakteriostatisk verkan och verkar mot *Mycoplasma* spp. och mot några gramnegativa bakterier som *E.coli*.

Mekanismen genom vilken oralt administrerad spektinomycin verkar systemet på patogener trots låg absorption är inte helt klargjord, och kan möjligtvis delvis bero på indirekt effekt på tarmfloran, eller effekter av metabolit(er).

Kromosomal ett-stegs mutation till hög-nivå spektinomycinresistens utvecklas i många enterobakterier (som *E. coli*). Plasmidförmedlad resistens är mindre vanligt. Stammar med kromosomal resistens visar inte korsresistens med aminoglykosider.

MIC-distributionen för *E. coli* och *Salmonella* spp. ser ut att vara bimodal med ett signifikant antal stammar med höga värden; detta kan möjligtvis motsvara naturlig resistens.

In vitro undersökningar såväl som klinisk effektdata påvisar verkan av linkomycin-spektinomycin-kombinationen mot *Lawsonia intracellularis*.

På grund av tekniska begränsningar är känsligheten av *Lawsonia intracellularis* svår att testa *in vitro*, och information om resistensen i denna art fattas.

Farmakokinetiska egenskaper

Linkomycin

Hos svin absorberas linkomycin snabbt efter oral administration. En enkel oral administrering av linkomycinhydroklorid, med dosnivåer på cirka 22, 55 eller 100 mg/kg kroppsvikt hos svin, gav dosrelaterade linkomycinkoncentrationer i serum, påvisade i 24-36 timmar efter administrering. Maximala serumkoncentrationer observerades 4 timmar efter dosering. Liknande resultat observerades efter en enkeldos på 4,4 och 11,0 mg/kg kroppsvikt hos svin. Koncentrationerna kunde påvisas i 12-16 timmar, med maximal koncentration vid 4 timmar. En enkeldos oralt på 10 mg/kg kroppsvikt administrerades till svin för att fastställa biotillgängligheten. Den orala absorptionen av linkomycin var $53 \% \pm 19 \%$.

Upprepad dosering av svin med dagliga orala doser på 22 mg linkomycin/kg kroppsvikt i 3 dagar visade ingen linkomycinackumulering i arten. Det fanns inga detektbara serumkoncentrationer av antibiotika 24 timmar efter administration.

Farmakokinetikstudier med linkomycin i svin visar att linkomycin är biotillgängligt efter intravenös, intramuskulär eller oral administration. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering för alla administrationssätt är 2,82 timmar hos svin.

Hos kycklingar behandlade med "Läkemedlets namn (kompletteras nationellt)" i dricksvattnet med måldosen 50 mg/kg kroppsvikt av totalaktivitet (med förhållandet linkomycin:spektinomycin 1:2) i 7 på varandra följande dagar, var C_{max} efter första dosen av läkemedelinnehållande vatten beräknad att vara 0,0631 µg/ml. C_{max} inträffade 4 timmar efter introduktionen av läkemedelinnehållande vatten.

Spektinomycin

Studier utförda i flera olika djurarter har visat att spektinomycin genomgår en begränsad absorption från tarmen (mindre än 4-7 %) efter oral administrering. Spektinomycin har låg tendens till proteinbindning och låg fettupplösighet.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.