

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	Administreringssätt
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Linkomycin (som linkomycinhydroklorid)	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin, Fjäderfä (broiler)	Oral (via dricksvatten)
Danmark	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Linkomycinhydroklorid	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin	Oral
Frankrike	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Linkomycinhydroklorid	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin, kyckling	Oral
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Linkomycinhydroklorid	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Pulver för användning i dricksvatten	Svin	Oral
Ungern	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomycinhydroklorid	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin, kyckling	för användning i dricksvatten
Irland	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Linkomycinhydroklorid	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin	Oral via dricksvatten

Medlems stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurart	Administrering ssätt
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	Lincomycin (som lincomycinhydroklorid)	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin, kyckling	För användning i dricksvatten
Storbrita nnien	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycin	400 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin	För användning i dricksvatten

Bilaga II

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

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Lincocin och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Lincocin är ett pulver för oral lösning som innehåller 400 mg linkomycin per gram läkemedel. Den aktiva substansen linkomycin är ett linkosamidantibiotikum och produceras av *Streptomyces lincolnensis*. Det är bakteriostatiskt och primärt aktivt mot grampositiva bakterier (både aeroba och anaeroba), gramnegativa anaeroba bakterier och mykoplasma.

Den 5 juli 2016 skickade Europeiska kommissionen en hänskjutningsanmälan enligt artikel 34 i direktiv 2001/82/EG till Europeiska läkemedelsmyndigheten avseende Lincocin och associerade namn. Europeiska kommissionen hänsköt ärendet till följd av avvikande nationella beslut inom EU:s medlemsstater (EU/EES) som resulterade i avvikelser i produktinformationen för Lincocin och associerade namn (härefter kallat Lincocin).

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

- Djurslag
- Indikationer
- Dosering
- Karenstider.

2. Diskussion om tillgängliga data

Svin

Svin godkändes redan som djurslag för alla produkter som berörs av detta hänskjutningsförfarande. Beträffande indikationen för behandling och metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae* och eller andra bakterier mottagliga för linkomycin, lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning uppgifter om minsta hämmande koncentration (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) från flera studier (inklusive nyligen publicerade proprietära studier som utfördes 2016), kliniska prövningar och studier från vetenskaplig litteratur. Gällande *in vitro*-känslighetsdata, var det uppenbart, även om det inte finns någon standardiserad metod för bestämning av MIC för antibiotika mot *B. hyodysenteriae*, att majoriteten av isolaten föll utanför den uppenbara vildtypspopulationen. De angivna kliniska uppgifterna indikerade att Lincocin var effektivt vid behandling av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae*. De ifrågavarande studierna genomfördes emellertid under perioden 1977-1993 och isolatens MIC var inte bestämda i de flesta av de kliniska studierna som lämnades in. Därför utgör den höga *in vitro*-resistensnivån i *B. hyodysenteriae* en stor osäkerhet gällande Lincocins kliniska effektivitet. Dessutom har ett CVMP i ett hänskjutningsförfarande nyligen, i enlighet med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en kombination av linkomycin och spektinomycin som ges oralt till svin eller kycklingar (EMA/V/A/110)¹, dragit slutsatsen att indikationerna gällande svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* inte stöds tillräckligt och bör strykas ur produktinformationen. Eftersom

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](#)

slutsatserna från det ovannämnda hänskjutningsförfarandet (EMA/V/A/110) kan extrapoleras till det nuvarande förfarandet, konstaterade CVMP att denna indikation också bör strykas ur produktinformationen för Lincocin.

Till stöd för indikationen för behandling och metafylax av enzootisk lunginflammation orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae* tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsdata, inklusive en nyligen publicerad studie och kliniska data, inklusive fältstudier.

Det bör noteras att det inte finns några standardiserade förfaranden för MIC-testning av antimikrobiella medel mot mykoplasma och att inga kliniska brytpunkter existerar, vilket har gjort jämförelsen av resultaten av olika studier svår. På grundval av de MIC-uppgifter som tillhandahållits, däribland den studie som innehavaren av godkännandet för försäljning utförde 2016, kunde det emellertid konstateras att känslighetsmönstret för *M. hyopneumoniae* för linkomycin inte har förändrats signifikant under de senaste 20–25 åren.

Med avseende på de kliniska uppgifterna har flera av studierna som inlämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning utförts med linkomycin i foderformulering. Bioekvivalensen mellan det lösliga pulvret och premixformuleringen undersöktes i två studier, men kunde inte visas formellt. Eftersom de farmakokinetiska parametrarna var större vid administrering av det lösliga pulvret och det är allmänt erkänt att lösliga pulver sannolikt resulterar i en bättre biotillgänglighet av den aktiva substansen i jämförelse med foderformuleringar, accepterade CVMP att de kliniska resultaten avseende till premixformuleringen kan extrapoleras till det lösliga pulvret. Några av studierna där linkomycin administrerades i foder ansågs visa linkomycins terapeutiska och/eller metafylaktiska effekt mot enzootisk lunginflammation. Doserna som användes i dessa studier var i linje med den föreslagna dosen på 10 mg/kg kroppsvikt. Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade också ytterligare uppgifter från en studie som undersökte effekten av linkomycin som det lösliga pulvret, administrerat i dricksvatten till svin på en gård med kända problem med enzootisk lunginflammation. Med tanke på omfattningen av förfarandet var CVMP allmänt av uppfattningen att indikationen "Behandling och metafylax av enzootisk lunginflammation orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae*" var tillräckligt motiverad.

Vidare ansåg CVMP att följande varning bör läggas till i avsnitt 4.4 "Särskilda varningar för varje djurslag" i produktresumén:

"Känsligheten hos *Mycoplasma hyopneumoniae* för antimikrobiella medel är svår att testa *in vitro* på grund av tekniska begränsningar. Dessutom saknas kliniska brytpunkter för både *M. hyopneumoniae* och *C. perfringens*. Där det är möjligt bör behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information vad gäller enzootisk lunginflammations/nekrotisk enterits svar på behandling med linkomycin."

Doseringsregimen för indikationen ändrades inte och förblev vid 10 mg linkomycin/kg kroppsvikt dagligen under 21 på varandra följande dagar. Avsnitt 4.9 "Mängd som ska administreras och administreringssätt" i produktresumén ändrades emellertid ändå, främst med syfte att öka klarheten.

När det gäller karenstiden tillhandahöll innehavaren av godkännandet för försäljning en tillfredsställande resthaltsstudie med svin. Antalet djur (18 kasttrade hannar och 18 honor) som inkluderades i studien och deras vikt (36,5 till 71 kg) var tillräckligt. Den använda dosen (cirka 10 mg linkomycin/kg kroppsvikt/dag administrerat i dricksvatten) ansågs vara representativ för den maximala mängd linkomycin som rekommenderades för läkemedlet. Slakttiderna (0 timmar efter 3 dagars medicinering och 0, 6, 12 och 24 timmar efter 21 dagars medicinering) fördelades väl för att stödja den föreslagna karenstiden på noll dagar. Beskrivningen och valideringen av GC/MS-analysmetoden ansågs acceptabel.

Baserat på resultaten från studien och de beräkningar som gjordes av CVMP, drogs slutsatsen att en nolldagars karenstid för svinköttet och slakteriprodukterna kanske inte är säker för konsumenterna då den första tidpunkten, då alla prover understeg de respektive högsta tillåtna mängderna rester (Maximum Residue Limit, MRL), var 12 timmar. En karenstid på 1 dag rekommenderades därför för svinkött och slakteriprodukter, eftersom detta ger en tillräcklig säkerhetsmarginal.

Kyckling

Kyckling godkändes som måldjurslag i Belgien, Frankrike, Ungern och Polen.

För att stödja den harmoniserade indikationen för behandling och metafylax av nekrotisk enterit orsakad av *Clostridium perfringens* lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter, inklusive en nyligen publicerad studie från 2016, kliniska studier och uppgifter från vetenskaplig litteratur.

In vitro-uppgifter från publicerad litteratur och egna studier från innehavaren av godkännande för försäljning indikerade att MIC-fördelningen för linkomycin var bred och inte unimodal. Exempelvis visade resultaten av studien som genomfördes av innehavaren av godkännandet för försäljning 2016 med 92 europeiska isolat ett MIC-intervall på 0,5 µg/ml till > 256 µg/ml och en tri-modal MIC-fördelning för linkomycin mot *C. perfringens* (toppar på 1 µg/ml, 8 µg/ml och > 256 µg/ml), där de flesta isolaten hamnar utanför vildtypspopulationen. Detta är liknande det som ses i de flesta av de tidigare studierna. Det konstaterades att *C. perfringens* känslighetsmönster för linkomycin inte har förändrats signifikant under de senaste 25 åren. Det fanns dock inga slutgiltiga bevis för att stammar av *C. perfringens* med höga MIC-värden för linkomycin kan vara kliniskt resistent. Det fanns faktiskt bevis, om än från en subklinisk infektionsmodell, för att MIC-värden högre än de för den uppenbara vildtypspopulationen inte nödvändigtvis korrelerar med en brist på linkomycins klinisk effektivitet (Lanckriet *et al.*, 2010)². Det kan vara så att lokal tarmkoncentration av linkomycin överskrider MIC för isolater av icke-vildtyp.

En dositeringsstudie undersökte den terapeutiska effekten av olika nivåer av linkomycin administrerat via dricksvatten på nekrotisk enterit hos slaktkycklingar under simulerade naturbetingade förhållanden. Det beräknades att en koncentration på 16,9 mg/l var den minsta dosen som skulle ge maximal effekt. Detta motsvarar en beräknad dos på 3,9 mg/kg kroppsvikt. Dosen 3,9 mg/kg kroppsvikt undersöktes i ytterligare två prövningar med liknande utföranden, under simulerade naturliga förhållanden. Båda dessa studier inkluderade 1 116 fåglar som delades in i behandlingskontrollgrupper och negativa kontrollgrupper. I båda studierna noterades signifikanta skillnader i dödligheten mellan fåglar som behandlades med linkomycin (0 procent respektive 0,7 procent) och negativa kontroller (14 procent respektive 7,5 procent). Även om studierna utfördes i USA under 1980-talet och isolatens MIC-värden som ansvarade för nekrotisk enterit i två av studierna inte är kända, har innehavaren av godkännandet för försäljning bestämt MIC-värdena för *C. perfringens*-isolaten som erhållits från kyckling i USA på 1990-talet. I jämförelse med senare EU-isolat (2011-2016) är MIC-fördelningarna likartade, de är trimodala med toppar som skiljer dem åt med högst en fördubbling av utspädningen. Som sådana anses dessa data stödja extrapolering av resultaten från ovannämnda studier som utfördes i USA under 1980-talet till den nuvarande EU-situationen.

Sammanfattningsvis har *C. perfringens* känslighetsmönster för linkomycin inte förändrats signifikant under de senaste 25 åren och bristen på en bestämd korrelation mellan MIC och klinisk effektivitet och inom ramen för förfarandet ansåg CVMP att indikationen är tillräckligt motiverad och följaktligen kan kyckling kvarstå som djurslag.

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

För kyckling var den för närvarande godkända dosen och de harmoniserade förslaget att administrera 3-6 mg linkomycin per kg kroppsvikt dagligen under 7 på varandra följande dagar. Det verkade vara i linje med den dosering som bedömdes i de erhållna studierna. Det dubbla dosintervallet utan tydlig vägledning för slutanvändaren när man ska administrera läkemedlet vid den högre eller nedre gränsen för intervallet ansågs dock vara tvetydig. En enda (optimal) dosnivå ansågs vara att föredra. Baserat på tillgängliga data och med hänsyn till variationen i vattenintaget och därmed dosen som intagits av de behandlade djuren, föreslogs en dosmängd på 5 mg linkomycin per kg kroppsvikt under 7 dagar. Detta överstiger den minsta effektiva dosmängden (3,9 mg/kg) som fastställdes i dosutvärderingsstudien och ligger inom det område som testades i dosbekräftelse- och måldjurs säkerhetsstudier. CVMP erkänner svårigheterna vid bestämning av en enstaka dos och ansåg att även om det vore något godtyckligt valt, är förslaget till en dosmängd på 5 mg linkomycin per kg kroppsvikt under 7 dagar godtagbart. Den minsta effektiva dosen verkar vara ungefär 4 mg/kg per kg kroppsvikt och valet av denna dos skulle resultera i ett maximalt terapeutiskt index. Med tanke på variationen i aktivt substansintag som kan uppkomma genom dosering via dricksvatten och den goda säkerhetsprofilen för linkomycin anses dock en dos som är större än den minsta effektiva dosen vara motiverad.

Textformuleringen i avsnitt 4.9 "Mängd som ska administreras och administreringssätt" i produktresumén ändrades dessutom på ett omfattande sätt, främst med syfte att öka klarheten.

När det gäller bestämning av karenstiden har inga resthaltsstudier utförts med Lincocin hos kyckling med användning av en modern (HPLC) analysmetod. Äldre studier, som använder mikrobiologiska metoder, finns tillgängliga och indikerar att en nolldagars karenstid kan vara lämplig. Dessa studier anses dock inte ha genomförts enligt gällande standarder.

En aktuell resthaltsstudie tillhandahölls med ett lösligt pulver innehållande en kombination av linkomycin och spektinomycin och dosen av linkomycin som administrerades var ungefär 3 till 5 gånger högre än den rekommenderade dosen för Lincocin. Vävnaders resthaltnivåer mättes i sammansatta prov från 4 fåglar vid 0, 2 och 7 dagar efter behandlingens slut. Vid 2 dagar efter avslutad behandling var resthalterna i lever, njure och muskel alla under MRL-värdet. Ett av tre kompositmuskelprov hade rester något över MRL-värdet (57 µg/kg mot 50 µg/kg). Baserat på det observerade resthaltmönstret visade sig en 5-dagars karenstid vara lämplig för kombinationsläkemedlet.

CVMP noterade att en resthaltsstudie som använder sig av Lincocin själv (eller ett bioekvivalent läkemedel) skulle ha varit att föredra. Med tanke på det faktum att dosen linkomycin som ges i studien var flera gånger högre än den rekommenderade dosen för Lincocin och behandlingens längd var likartad, ansågs det att den tillgängliga studien ger ett ganska konservativt resultat även om möjligheten till farmakokinetiska interaktioner mellan linkomycin och spektinomycin inte behandlades. Av denna anledning kan ovannämnda studie godtas för bestämning av Lincocins karenstid för kycklingkött och slaktprodukter.

Därför ansågs det att den föreslagna karenstiden på 5 dagar kan anses vara säker för det rekommenderade doseringsschemat med 5 mg linkomycin per kg kroppsvikt per dag i 7 dagar. Dessutom har äldre studier, som utförts med Lincocin hos kyckling och där en mikrobiologisk metod användes för att mäta rester, gett ytterligare försäkran om att en karenstid på 5 dagar är säker för konsumenterna.

Eftersom det inte fanns några uppgifter för att stödja en karenstid för värphöns, bör användningen av läkemedlet inte godkännas hos äggläggande fåglar som producerar ägg som livsmedel.

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 Lincocin och associerade namn. Hänskjutningen leder till en fullständig harmonisering av produktinformationen. Denna utvärdering fokuserar på frågor avseende harmoniseringen som kan förändra nytta-riskförhållandet.

Lincocin är ett pulver för oral lösning som innehåller 400 mg linkomycin per gram produkt. Den aktiva substansen linkomycin är ett linkosamidantibiotikum och produceras av *Streptomyces lincolnensis*. Det är bakteriostatiskt och primärt aktivt mot grampositiva bakterier (både aeroba och anaeroba), gramnegativa anaeroba bakterier och mykoplasma.

Bedömning av nyttan

Följande indikationer för Lincocin och associerade namn kan stödjas utifrån de angivna uppgifterna:

Svin:

Behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kyckling:

Behandling och metafylax av nekrotisk enterit orsakad av *Clostridium perfringens*.

Svin

Till stöd för indikationen för behandling och metafylax av enzootisk lunginflammation orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae* tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter, inklusive en nyligen publicerad studie och kliniska uppgifter inklusive fältstudier.

Trots bristen på standardiserade förfaranden för MIC-testning av antimikrobiella medel mot mykoplasma och kliniska brytpunkter baserade på MIC-data som tillhandahållits, kunde man dra slutsatsen att *M. hyopneumoniae*s känslighetsmönster för linkomycin inte har förändrats signifikant under de senaste 20-25 åren.

De tillhandahållna kliniska uppgifterna visade att Lincocin var effektivt vid behandling och metafylax av enzootisk lunginflammation orsakad av *M. hyopneumoniae* vid administrering av 10 mg linkomycin per kg kroppsvikt under 21 på varandra följande dagar.

Nytta-riskförhållandet i förhållande till användningen av Lincocin mot svindysenteri som orsakas av *B. hyodysenteriae* anses vara negativt till följd av utvecklingen av förvärvad resistens och den höga osäkerheten kring dess effekt vad gäller *in vivo*-effektivitet. Indikationen mot svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* kunde inte längre kvarstå och togs bort.

Kyckling

För att stöda den harmoniserade indikationen för behandling och metafylax av nekrotisk enterit orsakad av *Clostridium perfringens* lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning *in vitro*-känslighetsuppgifter, inklusive en nyligen publicerad studie från 2016, kliniska studier och uppgifter från vetenskaplig litteratur.

In vitro-uppgifter från publicerad litteratur och egna studier från innehavaren av godkännande för försäljnings indikerade att MIC-fördelningen för linkomycin var bred och inte unimodal. Det konstaterades att *C. perfringens* känslighetsmönster för linkomycin inte har förändrats signifikant

under de senaste 25 åren. Det fanns dock inga slutgiltiga bevis för att stammar av *C. perfringens* med höga MIC-värden för linkomycin kan vara kliniskt resistent.

De tillhandahållna kliniska uppgifterna visade att Lincocin var effektivt vid behandling och metafylax av nekrotisk enterit orsakad av *C. perfringens* vid en dosmängd på 5 mg linkomycin per kg kroppsvikt under 7 på varandra följande dagar.

Riskbedömning

Eftersom de doseringsscheman som CVMP rekommenderade inte har ökats, och indikationerna inte har utökats med hänsyn till dem som har godkänts i de flesta produktresuméer, förekom inga nya farhågor vad gäller bedömningen av säkerheten för måldjuret och användaren. De harmoniserade varningarna och försiktighetsåtgärderna som föreslagits i produktinformationen ansågs tillräckliga för att garantera säkerheten för användarna av läkemedlet.

Med tanke på resultaten från den angivna resthaltsstudien och beräkningarna som gjordes av CVMP rekommenderades en karenstid på 1 dag.

Baserat på den angivna dokumentationen ansågs den föreslagna karenstiden på 5 dagar för kycklingkött och slaktprodukter vara säker för konsumenterna. Eftersom det inte fanns några uppgifter för att stödja en karenstid för värphöns bör användningen av läkemedlet inte godkännas hos äggläggande fåglar som producerar ägg som livsmedel.

Den möjliga risken för miljön har inte beaktats som en del av detta hänskjutningsförfarande. Eftersom doseringsscheman och indikationerna inte har förlängts sker dock ingen ökning av den aktiva substansens miljöpåverkan.

Riskerna i samband med användning av Lincocin och associerade namn är de som vanligtvis hänförs till antimikrobiella medel som används i livsmedelsproducerande djur, dvs. utveckling av antimikrobiell resistans i målbakterier, spridning av resistent bakterier/resistensfaktorer osv.

Även om dessa risker inte har bedömts helt otvetydigt finns det en verklig risk för påverkan på människors hälsa genom korsresistens mot klindamycin och andra substanser i gruppen makrolider, linkosamider och streptograminer. 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. Makrolider, linkosamider och streptograminer antimikrobiella ämnen listas av WHO (2017)³ som mycket viktiga vid behandling av vissa zoonotiska infektioner hos människan (såsom *Campylobacter*-infektioner).

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

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

- Begränsning av indikationerna till dem som är tillräckligt styrkta genom effektdata.
- 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".
- Den reviderade harmoniserade produktresumén för Lincocin innehåller den information som behövs för att garantera säker och effektiv användning av läkemedlet.

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

Bedömning av och slutsats gällande nytta-riskförhållandet

Lincocin har visat sig vara effektivt för behandling och metafylax av enzootisk lunginflammation orsakad av *M. hyopneumoniae* hos svin.

Lincocin har även visat sig vara effektivt vid behandling och metafylax av nekrotisk enterit orsakad av *C. perfringens* hos kyckling.

Riskerna för användarna ansågs vara låga och lämplig information har lagts in i produktinformationen för att garantera användarens säkerhet.

Tillräckliga karenstider har fastställts för att säkerställa konsumentssäkerheten.

Efter att ha beaktat grunderna för hänskjutande och de uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning har gett, fann CVMP att läkemedlets nytta-riskförhållande fortfarande är positivt för användning hos svin och kyckling under förutsättning att de rekommenderade ändringarna i produktinformationen görs.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Hänskjutningsförfarandet omfattade harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP har granskat den av innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagna produktresumén, märkningen och bipacksedeln och beaktat samtliga inlämnade data.

CVMP har rekommenderat en ändring av godkännandena för försäljning av Lincocin och associerade namn i enlighet med bilaga I för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

Lincocin 400 mg/g pulver för användning i dricksvatten

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans:

Linkomycin (som linkomycinhydroklorid) 400 mg/g

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver för användning i dricksvatten.
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Svin och kyckling

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Svin

För behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae*.
Förekomsten av sjukdomen i gruppen ska ha fastställts innan läkemedlet används.

Kyckling

Behandling och metafylax av nekrotisk enterit orsakad av *Clostridium perfringens*.
Förekomsten av sjukdomen i gruppen ska ha fastställts innan läkemedlet används.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.
Låt inte kaniner, hamstrar, marsvin, chinchillor, hästar eller idisslare ha tillgång till vatten eller mat som innehåller linkomycin. Intag hos dessa djurarter kan leda till svåra gastrointestinala effekter.
Använd inte vid känd resistens mot linkosamider.
Använd inte vid nedsatt leverfunktion.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Sjukdomens svårighetsgrad kan påverka intaget av medicinerat vatten. Vid otillräckligt intag av vatten, ska svin behandlas parenteralt.

Det är svårt att testa känsligheten *in vitro* för antimikrobiella medel hos *Mycoplasma hyopneumoniae* på grund av tekniska begränsningar. Det saknas även kliniska brytpunkter för både *M. hyopneumoniae* och *C. perfringens*. Om möjligt ska behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om terapisvaret på behandling med linkomycin vid enzootisk pneumoni/nekrotisk enterit.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av läkemedlet bör baseras på identifiering av målpatogenen och känslighetstest av bakterien som är isolerad från djuret. Se dock även avsnitt 4.4. Officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer ska beaktas vid användning av läkemedlet.

Annan användning av det veterinärmedicinska läkemedlet än den som beskrivs i denna produktresumé kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot linkomycin och minska behandlingseffekten av andra linkosamider, makrolider och streptogramin B på grund av potentiell korsresistens. Upprepad och förlängd användning ska undvikas genom förbättrad djurskötsel och hygien på gården.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Detta läkemedel innehåller linkomycin och laktosmonohydrat som båda kan orsaka allergiska reaktioner hos vissa personer. Personer som är överkänsliga för linkomycin, andra linkosamider eller för laktosmonohydrat, ska undvika kontakt med läkemedlet.

Försiktighet ska vidtas för att undvika uppkomst av damm och inandning av dammet.

Kontakt med hud och ögon ska undvikas.

Skyddsutrustning som består av godkänt andningsskydd (antingen en halvmask för engångsbruk anpassad enligt europeisk standard EN149 eller en återanvändbar mask anpassad enligt europeisk standard EN140 med filter EN143), handskar och skyddsglasögon ska användas vid hantering och blandning av produkten. Om symtom i luftvägarna utvecklas efter exponering, sök läkarhjälp och visa denna varning till läkaren.

Vid oavsiktlig exponering av hud, ögon eller slemhinnor, tvätta det exponerade området noggrant med mycket rikligt med vatten. Om symtom som hudutslag eller ihållande ögonirritation uppstår efter exponering, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Tvätta händerna och all utsatt hud med tvål och vatten omedelbart efter användningen.

Ät, drick eller rök inte under hantering av produkten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

I sällsynta fall kan det förekomma hos svin som intar vatten medicinerat med linkomycin diarré/mjuk avföring och/eller lindrig svullnad av ändtarmsöppningen under de första två dagarna efter påbörjad behandling. I sällsynta fall kan rodnad på huden uppstå och lindrigt irriterat beteende förekomma hos vissa svin. Dessa tillstånd försvinner vanligen av sig själv inom 5–8 dagar utan att linkomycinbehandlingen behöver avbrytas. Allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner kan förekomma i sällsynta fall.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier på råttor har inte gett belägg för teratogena effekter, men fetotoxicitet har rapporterats. Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet, laktation eller äggläggning hos måldjurarterna. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antagonism kan förekomma mellan linkomycin och makrolider såsom erytromycin och andra bakteriella antibiotika. Samtidig användning rekommenderas därför inte på grund av konkurrerande bindning till bakterieribosomens 50S -underenhet.

Antacida för magen, aktivt kol, pektin eller kaolin kan minska biotillgängligheten för linkomycin. Linkomycin kan förstärka neuromuskulära effekter på anestetika och muskelrelaxanter.

4.9 Dosering och administreringsätt

För användning i dricksvatten.

Doseringsanvisningar och rekommenderade doser:

Kroppsvikten ska bestämmas så exakt som möjligt för att säkerställa korrekt dos och undvika underdosering.

Intaget av medicinerat vatten beror på djurens fysiska och kliniska tillstånd. För att få korrekt dos ska koncentrationen av linkomycin anpassas därefter.

Mängden intaget vatten ska övervakas ofta.

Det medicinerade vattnet ska vara den enda källan till dricksvatten för djuren under hela behandlingsperioden.

Efter medicineringsperiodens slut ska vattenförsörjningssystemet rengöras på lämpligt sätt för att undvika intag av subterapeutiska mängder av den aktiva substansen.

Dos:

Svin:

Enzootisk pneumoni: 10 mg linkomycin per kg kroppsvikt (motsvarar 25 mg läkemedel per kg kroppsvikt) i 21 dagar i följd.

Kyckling:

Nekrotisk enterit: 5 mg linkomycin per kg kroppsvikt (motsvarar 12,5 mg läkemedel per kg kroppsvikt) i 7 dagar i följd.

Den koncentration som ska användas beror på djurens kroppsvikt och deras vattenintag och kan kalkyleras enligt följande formel:

$$\frac{\text{Dos (mg produkt per kg kroppsvikt per dag)}}{\text{Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter/djur)}} \times \frac{\text{De behandlade djurens genomsnittliga kroppsvikt (kg)}}{1} = \frac{\text{mg läkemedel per liter dricksvatten}}$$

Om delpaket används rekommenderas att använda lämpligt kalibrerad vågutrustning . Den dagliga mängden ska tillsättas i dricksvattnet så att allt läkemedel kommer att förbrukas inom 24 timmar. Nytt medicinerat dricksvatten ska beredas med 24 timmars mellanrum. Inget annat dricksvatten ska vara tillgängligt för djuren.

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

En större dos än 10 mg linkomycin per kg kroppsvikt kan orsaka diarré och lös avföring hos svin. Vid oavsiktlig överdosering ska behandlingen avbrytas och påbörjas med rekommenderad dos. Det finns inget specifikt motgift och behandlingen är symtomatisk.

4.11 Karenstid(er)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 1 dag.

Kyckling:

Kött och slaktbiprodukter: 5 dagar.

Ej godkänt för användning till äggläggande fjäderfä som producerar ägg för humankonsumtion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, linkosamider.

ATCvet-kod: QJ01FF02

5.1 Farmakodynamiska 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 orsaka för tidig upplösning av peptidyl-tRNA från ribosomen.

Linkomycin är verksamt mot vissa grampositiva bakterier (*Clostridium perfringens*) och mykoplasma (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Trots att linkosamider generellt betraktas som bakteriostatiska medel, beror aktiviteten på känsligheten hos organismen samt koncentrationen antibiotika. Linkomycin kan vara antingen baktericid eller bakteriostatisk.

Resistens mot linkomycin förekommer ofta till följd av plasmidburna faktorer (*erm*-gener) som kodar för metylaser som modifierar det ribosomala bindningsstället, och ofta leder till korsresistens mot andra antibiotika i makrolid-, linkosamid- och streptogramingruppen. Däremot är den mest utbredda mekanismen i mykoplasma förändring av bindningsstället genom mutation (kromosomal resistens). Linkomycinresistens som förmedlas via effluxpumpar eller via inaktiverande enzymer, har också påvisats. Det är ofta fullständig korsresistens mellan linkomycin och klindamycin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos svin absorberas linkomycin snabbt efter oral administration. En oral enkeldos linkomycinhydroklorid, med dosnivåer på cirka 22, 55 eller 100 mg/kg kroppsvikt hos svin, gav dosrelaterade linkomycin-koncentrationer i serum, påvisade i 24–36 timmar efter administreringen. 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 till svin med dagliga orala doser på 22 mg linkomycin/kg kroppsvikt i 3 dagar visade ingen linkomycinackumulering i arten. Det fanns inga påvisbara serumkoncentrationer av antibiotika 24 timmar efter administration.

Linkomycin passerar tarmbarriären och distribueras brett till alla vävnader, särskilt till lungorna och ledhålor. Distributionsvolymen är cirka 1 liter. Elimineringshalveringstiden av linkomycin är högre än 3 timmar. Ungefär 50 % av linkomycin metaboliseras i levern. Linkomycin genomgår enterohepatisk cirkulation. Linkomycin elimineras oförändrat eller i form av olika metaboliter i gallan och urinen. Höga koncentrationer av den aktiva formen observeras i tarmen.

Kycklingar behandlades med linkomycinhydroklorid i dricksvattnet med en dos på ungefär 34 mg/liter (5,1–6,6 mg/kg kroppsvikt) i 7 dagar. Metaboliter utgjorde mer än 75 % av de totala resthalterna i levern. Icke-metaboliserat linkomycin minskade med en något snabbare halveringstid ($t_{1/2}$ = 5,8 timmar) än den totala resthalten. Linkomycin och en okänd metabolit utgjorde > 50 % av resterna i muskeln vid 0 timmar. Exkretet innehöll mestadels icke-metaboliserat linkomycin (60–85 %) under behandlingen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Laktosmonohydrat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Blanda inte med något annat läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 5 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: använd omedelbart.

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: 24 timmar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Flaska av vit polyeten med hög densitet (HDPE), försedd med ett förseglat lock av polyeten med låg densitet (LPDE), innehållande 150 g eller 1,5 kg pulver för användning i dricksvatten.

Förpackningsstorlekar:

Flaska med 150 g

Flaska med 1,5 kg

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

Expedieringsvillkor: Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

Administreringsvillkor: Administrering under kontroll eller direkt ansvar av en veterinär.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Flaskor innehållande 150 g eller 1,5 kg

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

Lincocin 400 mg/g pulver för användning i dricksvatten
linkomycin (som linkomycinhydroklorid)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 g innehåller 400 mg linkomycin (som linkomycinhydroklorid)

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för användning i dricksvatten

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

150 g
1,5 kg

5. DJURSLAG

Svin och kyckling.

6. INDIKATION(ER)

Läs bipacksedeln före användning.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstider:

Svin: Kött och slaktbiprodukter: 1 dag.

Kyckling: Kött och slaktbiprodukter: 5 dagar.

Ej godkänt för användning till äggläggande fjäderfä som producerar ägg för humankonsumtion.

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

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år} MMM/ÅÅ

Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

Efter spädning eller beredning enligt anvisning: använd inom 24 timmar.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR
--

Inga.

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 OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

Kompletteras nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

Kompletteras nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
Lincocin 400 mg/g pulver för användning i dricksvatten

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 och tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsats:

Kompletteras nationellt

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsats:

Kompletteras nationellt

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Lincocin 400 mg/g pulver för användning i dricksvatten.

Linkomycin

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

1 gram innehåller:

Linkomycin (som linkomycinhydroklorid) 400 mg

Vitt till benvitt pulver.

4. ANVÄNDNINGSOMRÅDE(N)

Svin

För behandling och metafylaxi av enzootisk pneumoni (lunginflammation) orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Förekomsten av sjukdomen i gruppen ska ha fastställts innan läkemedlet används.

Kyckling

Behandling och metafylaxi av nekrotisk enterit (tarminflammation) orsakad av *Clostridium perfringens*.

Förekomsten av sjukdomen i gruppen ska ha fastställts innan läkemedlet används.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

Låt inte kaniner, hamstrar, marsvin, chinchillor, hästar eller idisslare ha tillgång till vatten eller mat innehållande linkomycin. Intag hos dessa djurarter kan leda till svåra effekter i mag-tarmkanalen.

Använd inte vid känd resistens mot linkosamider.

Använd inte vid nedsatt leverfunktion.

6. BIVERKNINGAR

I sällsynta fall kan det förekomma hos svin som intar vatten medicinerat med linkomycin diarré/mjuk avföring och/eller lindrig svullnad av ändtarmsöppningen under de första två dagarna efter påbörjad

behandling. I sällsynta fall kan rodnad på huden uppstå och lindrigt irriterat beteende förekomma hos vissa svin. Dessa tillstånd försvinner vanligen av sig själv inom 5–8 dagar utan att linkomycinbehandlingen behöver avbrytas.

Allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner kan förekomma i sällsynta fall.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär .

7. DJURSLAG

Svin och kyckling.

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

För användning i dricksvatten.

Doseringsanvisningar och rekommenderade doser:

Kroppsvikten ska bestämmas så exakt som möjligt för att säkerställa korrekt dos och undvika underdosering.

Intaget av medicinerat vatten beror på djurens fysiska och kliniska tillstånd. För att få korrekt dos ska koncentrationen av linkomycin anpassas därefter.

Mängden in taget vatten ska övervakas ofta.

Det medicinerade vattnet ska vara den enda källan till dricksvatten för djuren under hela behandlingsperioden.

Efter medicinperiodens slut ska vattenförsörjningssystemet rengöras på lämpligt sätt för att undvika intag av subterapeutiska mängder av den aktiva substansen.

Dos:

Svin:

Enzotisk pneumoni 10 mg linkomycin per kg kroppsvikt (motsvarar 25 mg läkemedel per kg kroppsvikt) i 21 dagar i följd.

Kyckling:

Nekrotisk enterit: 5 mg linkomycin per kg kroppsvikt (motsvarar 12,5 mg läkemedel per kg kroppsvikt) i 7 dagar i följd.

Den koncentration som ska användas beror på djurens kroppsvikt och deras vattenintag och kan kalkyleras enligt följande formel:

<u>Dos (mg produkt per kg</u>		<u>De behandlade djurens</u>	
<u>kroppsvikt per dag)</u>	<u>X</u>	<u>genomsnittliga kroppsvikt</u>	<u>=</u>
		<u>(kg)</u>	<u>mg läkemedel per</u>
			<u>liter dricksvatten</u>
<u>Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter/djur)</u>			

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Om delpaket används rekommenderas att använd lämpligt kalibrerad vågutrustning. Den dagliga mängden ska tillsättas i dricksvattnet så att allt läkemedel kommer att förbrukas inom 24 timmar. Nytt medicinerat dricksvatten ska beredas med 24 timmars mellanrum. Inget annat dricksvatten ska vara tillgängligt för djuren.

10. KARENSTID(ER)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 1 dag.

Kyckling:

Kött och slaktbiprodukter: 5 dagar.

Ej godkänt för användning till äggläggande fjäderfä som producerar ägg för humankonsumtion.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet i öppnad förpackning: använd omedelbart.

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: 24 timmar.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Sjukdomens svårighetsgrad kan påverka intaget av medicinerat vatten. Vid otillräckligt intag av vatten, ska svin behandlas parenteralt.

Det är svårt att testa känsligheten *in vitro* för antimikrobiella medel hos *Mycoplasma hyopneumoniae* på grund av tekniska begränsningar. Det saknas även kliniska brytpunkter för både *M. hyopneumoniae* och *C. perfringens*. Om möjligt ska behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om svaret på behandling med linkomycin vid enzootisk pneumoni/nekrotisk enterit.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Användning av läkemedlet bör baseras på identifiering av målpatogenen och känslighetstest av bakterien som är isolerad från djuret. Se dock även avsnitt Särskilda varningar för respektive djurslag.

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer ska beaktas vid användning av det läkemedlet.

Annan användning av det veterinärmedicinska läkemedlet än den som beskrivs i denna produktresumé kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot linkomycin och minska behandlingseffekten av andra linkosamider, makrolider och streptogramin B på grund av potentiell korsresistens. Upprepad och förlängd användning ska undvikas genom förbättrad djurskötsel och hygien på gården.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Detta läkemedel innehåller linkomycin och laktosmonohydrat som båda kan orsaka allergiska reaktioner hos vissa personer. Personer som är överkänsliga för linkomycin, andra linkosamider eller för laktosmonohydrat, ska undvika kontakt med läkemedlet.

Försiktighet ska vidtas för att undvika uppkomst av damm och inandning av dammet.

Kontakt med hud och ögon ska undvikas.

Skyddsutrustning som består av godkänt andningsskydd (antingen en halvmask för engångsbruk anpassad enligt europeisk standard EN149 eller en återanvändbar mask anpassad enligt europeisk standard EN140 med filter EN143), handskar och skyddsglasögon ska användas vid hantering och blandning av produkten. Om symtom i luftvägarna utvecklas efter exponering, sök läkarhjälp och visa denna varning till läkaren.

Vid oavsiktlig exponering av hud, ögon eller slemhinnor, tvätta det exponerade området noggrant med mycket rikligt med vatten. Om symtom som hudutslag eller ihållande ögonirritation uppstår efter exponering, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Tvätta händerna och all utsatt hud med tvål och vatten omedelbart efter användningen.

Ät, drick eller rök inte under hantering av produkten.

Dräktighet och digivning:

Laboratoriestudier på råtta har inte gett belägg för teratogena effekter, men fetotoxicitet har rapporterats. Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet, laktation eller äggläggning hos måldjurarterna. Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Andra läkemedel och Lincocin:

Antagonism kan förekomma mellan linkomycin och makrolider såsom erytromycin och andra bakteriella antibiotika. Samtidig användning rekommenderas därför inte på grund av konkurrerande bindning till bakterieribosomens 50S -underenhet.

Syraneutraliserande medel för magen eller aktiverat kol, pektin eller kaolin kan minska biotillgängligheten för linkomycin.

Linkomycin kan förstärka neuromuskulära effekter på anestetika och muskelrelaxanter.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

En större dos än 10 mg linkomycin per kg kroppsvikt kan orsaka diarré och lös avföring hos svin.

Vid oavsiktlig överdosering ska behandlingen avbrytas och påbörjas med rekommenderad dos.

Det finns inget specifikt motgift och behandlingen är symtomatisk.

Blandbarhetsproblem:

Blanda inte med något annat läkemedel.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Kompletteras nationellt.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Farmakodynamiska 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 orsaka för tidig upplösning av peptidyl-tRNA från ribosomen.

Linkomycin är verksamt mot vissa grampositiva bakterier (*Clostridium perfringens*) och mykoplasma (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Trots att linkosamider generellt betraktas som bakteriostatiska medel, beror aktiviteten på känsligheten hos organismen samt koncentrationen antibiotika. Linkomycin kan vara antingen baktericid eller bakteriostatisk.

Resistens mot linkomycin förekommer ofta till följd av plasmidburna faktorer (*erm*-gener) som kodar för metylaser som modifierar det ribosomala bindningsstället, och ofta leder till korsresistens mot andra antibiotika i makrolid-, linkosamid- och streptogramingruppen. Däremot är den mest utbredda mekanismen i mykoplasma förändring av bindningsstället genom mutation (kromosomal resistens). Linkomycinresistens som förmedlas via effluxpumpar eller via inaktiverande enzymer, har också påvisats. Det är ofta fullständig korsresistens mellan linkomycin och klindamycin.

Farmakokinetiska egenskaper

Hos svin absorberas linkomycin snabbt efter oral administration. En oral enkeldos 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 administreringen. Maximala serumkoncentrationer observerades 4 timmar efter doseringen. 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 till svin med dagliga orala doser på 22 mg linkomycin/kg kroppsvikt i 3 dagar visade ingen linkomycinackumulering i arten. Det fanns inga påvisbara serumkoncentrationer av antibiotika 24 timmar efter administration.

Linkomycin passerar tarmbarriären och distribueras brett till alla vävnader, särskilt till lungorna och ledhålor. Distributionsvolymen är cirka 1 liter. Elimineringshalveringstiden av linkomycin är högre än 3 timmar. Ungefär 50 % av linkomycin metaboliseras i levern. Linkomycin genomgår enterohepatisk cirkulation. Linkomycin elimineras oförändrat eller i form av olika metaboliter i gallan och urinen. Höga koncentrationer av den aktiva formen observeras i tarmen.

Kycklingar behandlades med linkomycinhydroklorid i dricksvattnet med en dos på ungefär 34 mg/liter (5,1–6,6 mg/kg kroppsvikt) i 7 dagar. Metaboliter utgjorde mer än 75 % av de totala resthalterna i levern. Icke-metaboliserat linkomycin minskade med en något snabbare halveringstid ($t_{1/2} = 5,8$ timmar) än den totala resthalten. Linkomycin och en okänd metabolit utgjorde > 50 % av resterna i muskeln vid 0 timmar. Exkretet innehöll mestadels icke-metaboliserat linkomycin (60–85 %) under behandlingen.

Förpackningsstorlekar:

Flaska av vit polyeten med hög densitet (HDPE), försedd med ett förseglat lock av polyeten med låg densitet (LPDE), innehållande 150 g eller 1,5 kg pulver för användning i dricksvatten. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta den lokala företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.