

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

Lincoral-S 222 mg/g + 444,7 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm enthält:

Wirkstoffe:

Lincomycin (entspricht 251,7 mg Lincomycinhydrochlorid-Monohydrat)	222 mg
Spectinomycin (entspricht 672,4 mg Spectinomycinsulfat-Tetrahydrat)	444,7 mg

Sonstiger Bestandteil:**Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile**

Lactose-Monohydrat

Weißes bis beinahe weißes Pulver.

3. KLINISCHE ANGABEN**3.1 Zieltierart(en)**

Schweine und Hühner.

3.2 Anwendungsgebiete für jede ZieltierartSchweine

Zur Behandlung und Metaphylaxe der proliferativen Enteropathie bei Schweinen (Ileitis), die durch *Lawsonia intracellularis* und begleitende Darmerreger (*Escherichia coli*) verursacht werden.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Hühner

Zur Behandlung und Metaphylaxe der chronischen Atemwegserkrankung (CRD), die durch *Mycoplasma gallisepticum* und *Escherichia coli* verursacht wird und mit einer niedrigen Sterblichkeitsrate einhergeht.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Leberfunktionsstörungen.

Kaninchen, Nagetiere (z.B. Chinchillas, Hamster, Meerschweinchen), Pferde und Wiederkäuer dürfen keinen Zugang zu Wasser oder Futtermitteln haben, die Lincomycin enthalten. Die Aufnahme kann bei diesen Tierarten zu schweren gastrointestinalen Störungen führen.

Nicht bei Legehennen anwenden.

3.4 Besondere Warnhinweise

Bei *E. coli* zeigt ein erheblicher Teil der Stämme hohe MHK-Werte (minimale Hemmkonzentrationen) gegen die Lincomycin-Spectinomycin-Kombination auf und könnte daher klinisch resistent sein, auch wenn kein Schwellenwert definiert wurde.

Aus technischen Gründen ist die in vitro-Empfindlichkeit von *L. intracellularis* schwer nachzuweisen. Daten zur Resistenz dieser Bakterienspezies gegen Lincomycin-Spectinomycin fehlen. Zwischen Lincomycin und verschiedenen antimikrobiellen Mitteln, einschließlich anderer Lincosamide, Makrolide und Streptogramin B, wurde eine Kreuzresistenz nachgewiesen. Das Tierarzneimittel sollte nur mit Vorsicht verwendet werden, wenn bei Empfindlichkeitstests eine Resistenz gegenüber Lincosamiden, Makroliden oder Streptogramin B festgestellt wurde, da seine Wirksamkeit beeinträchtigt sein kann.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Verwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitstests des/der Zielerreger(s) beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf der Grundlage lokaler (regionaler oder auf Betriebsebene vorliegender) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien für den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen. Diese antimikrobielle Kombination sollte nur verwendet werden, wenn diagnostische Tests die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe ergeben haben.

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko einer antimikrobiellen Resistenzselektion (niedrigere AMEG-Kategorie (Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group)) sollte für die Erstbehandlung verwendet werden, wenn Empfindlichkeitstests die wahrscheinliche Wirksamkeit nahelegen.

Nicht zur Prophylaxe verwenden.

Eine von der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann das Risiko der Entwicklung und Selektion resistenter Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit Makroliden aufgrund des Potenzials für Kreuzresistenzen verringern.

Die orale Anwendung von Lincomycin-haltigen Zubereitungen ist nur bei Schweinen und Hühnern angezeigt.

Gewähren Sie anderen Tierarten keinen Zugang zu medikiertem Wasser. Bei anderen Tierarten kann Lincomycin zu schweren Magen-Darm-Störungen führen.

Die wiederholte oder längere Anwendung des Tierarzneimittels sollte durch Verbesserung des Betriebsmanagements und der Desinfektionspraxis vermieden werden. Kranke Tiere weisen einen verminderten Appetit und ein verändertes Trinkverhalten auf. Schwer erkrankte Tiere müssen daher möglicherweise parenteral behandelt werden.

Das Pulver ist nur zur Verabreichung über das Trinkwasser bestimmt und sollte vor der Anwendung aufgelöst werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Dieses Tierarzneimittel enthält Lincomycin, das für das ungeborene Kind schädlich sein kann. Schwangere Frauen sollten dieses Tierarzneimittel nur mit großer Vorsicht anwenden.

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

Bei der Zubereitung des Tierarzneimittels ist Vorsicht geboten, um Staubentwicklung oder Inhalation zu vermeiden.

Dieses Tierarzneimittel kann Haut- und Augenreizungen hervorrufen. Der Kontakt mit Haut und Augen sollte vermieden werden.

Das Tierarzneimittel sehr vorsichtig handhaben, um Haut- und Augenkontakt zu vermeiden.

Bei der Zubereitung von mediziertem Wasser tragen Sie Handschuhe, eine Schutzbrille und entweder ein Einweg-Halbmasken-Atemschutzgerät nach europäischer Norm EN149 (FFP2 im Allgemeinen, FFP3 für Schwangere) oder ein wiederverwendbares Atemschutzgerät nach europäischer Norm EN140 mit einem Filter nach EN143.

Waschen Sie die Hände und alle exponierten Hautstellen sofort nach der Anwendung mit Wasser und Seife. Im Falle eines Augenkontakts spülen Sie die betroffene Stelle mit viel klarem Wasser aus.

Wenn Symptome, wie Hautausschlag oder anhaltende Augenreizung, nach der Exposition auftreten, ist sofort ärztlicher Rat einzuholen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Die Anwendung des Tierarzneimittels stellt ein Risiko für Wasser- und Landorganismen, das Grundwasser-Ökosystem und für die menschliche Gesundheit durch die Aufnahme von Grundwasser dar. Das Tierarzneimittel sollte nicht in Kontakt mit Gewässern kommen.

3.6 Nebenwirkungen

Schweine:

Selten (1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere)	Allergische Reaktion/Überempfindlichkeitsreaktion ¹ Reizbarkeit, Erregung Hautrötung, Juckreiz
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Durchfall ² , weicher Kot ² , perianale Entzündung ² .

¹ Die Behandlung sollte abgebrochen und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

² Bei gesunden Schweinen zu Beginn der Behandlung. Innerhalb von 5 bis 8 Tagen klangen die Symptome ohne Unterbrechung der Behandlung ab.

Hühner:

Selten (1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere)	Allergische Reaktion/Überempfindlichkeitsreaktion ¹
--	--

¹ Die Behandlung sollte abgebrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit, Laktation und Legeperiode ist nicht belegt.

Trächtigkeit und Laktation:

Laboruntersuchungen an Hunden und Ratten ergaben keine Hinweise auf reproduktive, fetotoxische oder teratogene Wirkungen von Lincomycin oder Spectinomycin.

Lincomycin wird über die Milch ausgeschieden.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

Legegeflügel:

Nicht anwenden bei Legetieren und bei Junghennen, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Lincosamiden und Makroliden wirkt auf Grund konkurrierender Bindung an ihren Zielrezeptoren antagonistisch. Die Kombination mit Anästhetika kann zu neuromuskulären Blockaden führen.

Nicht gemeinsam mit Kaolin oder Pektinen verabreichen, da sie die Resorption von Lincomycin beeinträchtigen können. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unumgänglich ist, sollten mindestens zwei Stunden zwischen den Einnahmen liegen.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben über das Trinkwasser.

Die empfohlenen Dosierungen sind:

Schweine: 3,33 mg Lincomycin und 6,67 mg Spectinomycin/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage.

Dies entspricht 15 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage.

Hühner: 16,65 mg Lincomycin und 33,35 mg Spectinomycin/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage. Dies entspricht 75 mg des Tierarzneimittels/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage.

Die Behandlung sollte eingeleitet werden, sobald die ersten klinischen Anzeichen auftreten.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Die Aufnahme von medikiertem Wasser richtet sich nach dem klinischen Zustand der Tiere. Um die korrekte Dosierung zu erhalten, muss die Konzentration von Lincomycin gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Es wird empfohlen, eine geeignete geeichte Waage zu verwenden.

Auf der Grundlage der empfohlenen Dosis sowie der Anzahl und des Gewichts der zu behandelnden Tiere sollte die genaue zu verabreichende Tagesmenge des Tierarzneimittels nach der folgenden Formel berechnet werden:

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

Das medikierte Wasser sollte die einzige Trinkwasserquelle während der Behandlung sein. Es sollte nur so viel mediziertes Wasser zubereitet werden, dass der Tagesbedarf abgedeckt ist. Das medikierte Wasser sollte alle 24 Stunden frisch zubereitet werden. Die maximale Löslichkeit des Tierarzneimittels in weichem/hartem Wasser beträgt 90 g/L bei 20°C und 70 g/L bei 5°C.

Bei Verwendung eines Wassertanks empfiehlt es sich, eine Stammlösung herzustellen und diese auf die gewünschte Endkonzentration zu verdünnen. Stellen Sie die Wasserzufuhr zum Tank ab, bis die gesamte medikierte Lösung verbraucht ist.

Bei Verwendung eines Dosiergeräts ist die Durchflussmenge der Dosierpumpe entsprechend der Konzentration der Stammlösung und der Wasseraufnahme der zu behandelnden Tiere einzustellen.

Es ist darauf zu achten, dass die vorgesehene Dosis vollständig aufgenommen wird.

Das Wasserversorgungssystem sollte nach Beendigung der Medikation entsprechend gereinigt werden, um die Aufnahme subtherapeutischer Mengen des Wirkstoffs zu vermeiden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Bei Schweinen kann im Falle einer Überdosierung eine Veränderung der Kotkonsistenz (weicher Kot und/oder Durchfall) beobachtet werden.

Bei Hühnern, die mit einem Mehrfachen der empfohlenen Dosis behandelt wurden, wurde eine Vergrößerung des Blinddarms und ein abnormaler Blinddarminhalt beobachtet.

Die Behandlung sollte im Falle einer versehentlichen Überdosierung abgebrochen und mit der empfohlenen Dosis erneut begonnen werden.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Schweine:

Essbare Gewebe: Null Tage.

Hühner:

Essbare Gewebe: 5 Tage.

Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Während der Behandlung dürfen die Tiere nicht für den menschlichen Verzehr geschlachtet werden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QJ01FF52

4.2 Pharmakodynamik

Das Tierarzneimittel ist eine Kombination aus zwei Antibiotika, Lincomycin und Spectinomycin, die ein sich ergänzendes Wirkungsspektrum haben.

Lincomycin

Bei Lincomycin handelt es sich um ein Lincosamid-Antibiotikum, das in erster Linie bakteriostatisch wirkt, aber in hohen Konzentrationen kann es eine bakterizide Wirkung haben. Es weist einen ähnlichen Wirkmechanismus und ein ähnliches bakterielles Spektrum wie Makrolide auf. Lincomycin wirkt durch Bindung an die 50S ribosomale Untereinheit und hemmt die bakterielle Proteinsynthese.

Lincomycin ist gegen grampositive Bakterien, einige anaerobe gramnegative Bakterien und Mykoplasmen wirksam. Gegen gramnegative Bakterien wie *Escherichia coli* ist es wenig oder gar nicht wirksam.

In den meisten Fällen ist die Resistenz gegen Lincomycin auf die Methylierung bestimmter Nukleotide in der 23S ribosomalen RNA-Komponente der 50S ribosomalen Untereinheit zurückzuführen, wodurch die Bindung des Wirkstoffs an die Zielstelle verhindert wird. Die rRNA-Methylasen werden von unterschiedlichen Erythromycin-resistenten Methylase-Genen (*erm*) kodiert, die horizontal übertragen werden können.

Durch diesen Mechanismus der Zielstellenmodifikation kann eine Kreuzresistenz gegenüber Makroliden, anderen Lincosamiden und Streptograminen B (d.h. MLSB-Phänotyp) entstehen.

Spectinomycin

Bei Spectinomycin handelt es sich um ein Aminocyclitol-Antibiotikum aus *Streptomyces spectabilis*, das bakteriostatisch wirkt und gegen *Mycoplasma* spp. und einige gramnegative Bakterien wie *E. coli* aktiv ist.

Durch die Bindung an die 30S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und die Hemmung der Proteinsynthese entfaltet Spectinomycin seine Wirkung.

Es ist nicht vollständig geklärt, über welchen Mechanismus oral verabreichtes Spectinomycin trotz schlechter Resorption auf systemischer Ebene auf Krankheitserreger wirkt und könnte teilweise auf indirekten Wirkungen auf die Darmflora beruhen.

Die MHK-Verteilung bei *E. coli* scheint bimodal zu sein, wobei eine beträchtliche Anzahl von Stämmen hohe MHK-Werte aufweist; dies könnte teilweise einer natürlichen (intrinsischen) Resistenz entsprechen.

In-vitro-Studien und Daten zur klinischen Wirksamkeit zeigen, dass die Lincomycin-Spectinomycin-Kombination gegen *Lawsonia intracellularis* wirksam ist.

In der Regel ist die Resistenz gegen Spectinomycin auf die enzymatische Inaktivierung des Wirkstoffs durch Adenylierung zurückzuführen. Enzyme, die Spectinomycin und Streptomycin adenylieren können, können eine kombinierte Resistenz gegen beide antimikrobielle Mittel bewirken.

4.3 Pharmakokinetik

Lincomycin

Lincomycin wird bei Schweinen nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Eine einmalige orale Verabreichung von Lincomycinhydrochlorid in Dosen von etwa 22, 55 und 100 mg/kg Körpergewicht bei Schweinen führte zu dosisabhängigen Lincomycin-Serumspiegeln, die 24-36 Stunden nach der Verabreichung nachgewiesen wurden. 4 Stunden nach der Verabreichung wurden die höchsten Serumspiegel beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden nach oralen Einzeldosen von 4,4 und 11,0 mg/kg Körpergewicht bei Schweinen beobachtet. Die Konzentrationen waren 12 bis 16 Stunden lang nachweisbar, wobei Spitzenkonzentrationen nach 4 Stunden auftraten. Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit wurde Schweinen eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die orale Absorption von Lincomycin lag bei $53\% \pm 19\%$.

Die wiederholte Verabreichung von täglichen oralen Dosen von 22 mg Lincomycin/kg Körpergewicht an Schweine über 3 Tage zeigte keine Akkumulation von Lincomycin in der Tierart, wobei nach 24 Stunden nach der Verabreichung keine nachweisbaren Serumspiegel des Antibiotikums auftraten.

Pharmakokinetische Studien an Schweinen zeigen, dass Lincomycin bei intravenöser, intramuskulärer oder oraler Verabreichung bioverfügbar ist. Für alle Verabreichungswege beträgt die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit bei Schweinen 2,82 Stunden.

Bei Hühnern, die an sieben aufeinanderfolgenden Tagen mit dem Tierarzneimittel im Trinkwasser in der Zieldosis von 50 mg/kg Körpergewicht Gesamtaktivität (im Verhältnis 1:2 Lincomycin:Spectinomycin) behandelt wurden, wurde die C_{\max} nach der ersten Gabe des medikierten Wassers auf 0,0631 µg/ml berechnet. 4 Stunden nach Verabreichung des medikierten Wassers trat C_{\max} auf.

Spectinomycin

An verschiedenen Tierarten durchgeführte Studien haben gezeigt, dass Spectinomycin nach oraler Verabreichung nur in begrenztem Maße aus dem Darm resorbiert wird (weniger als 4-7%).

Spectinomycin neigt kaum zur Proteinbindung und ist schlecht fettlöslich.

Umweltverträglichkeit

In der Umwelt ist Spectinomycin als sehr persistent eingestuft.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 6 Monate
Haltbarkeit nach Auflösen gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.
Das medikierte Wasser sollte alle 24 Stunden frisch zubereitet werden.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Die Beutel fest verschlossen halten.

Für dieses Tierarzneimittel sind bezüglich Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

150 g thermoversiegelter Beutel aus Polyethylen/Aluminium/Polyethylen/Papier

1,5 kg thermoversiegelter Beutel aus Polyethylen/Aluminium/Polyester

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Das Tierarzneimittel darf nicht in Gewässer gelangen, da Lincomycin und Spectinomycin eine Gefahr für Fische und andere Wasserorganismen darstellen kann.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

HUVEPHARMA NV

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

BE-V661779

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erteilung der Erstzulassung: 19/09/2023

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

19/09/2023

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).