

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

L-SPEC inj., 50 mg/ml + 100 mg/ml, oplossing voor injectie voor varkens.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame bestanddelen:

Lincomycine hydrochloride equiv. lincomycine 50 mg - Spectinomycine hydrochloride equiv. spectinomycine 100 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot lichtgeel oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Varken.

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

Varken:

Behandeling van gemengde infecties veroorzaakt door aan lincomycine en spectinomycine gevoelige bacteriën, rekening houdend met het vermogen van het antibioticum, op basis van zijn farmacokinetische eigenschappen, de plaats van de infectie in werkzame concentraties te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen

Niet gelijktijdig gebruiken met erythromycine, tylosine of tilmicosine (of andere macroliden).

Niet gebruiken bij andere diersoorten dan varkens (lincomycine is bijzonder gevaarlijk bij konijnen, cavia's, hamsters, paarden en herkauwers).

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Zie 4.3 Contra-indicaties en 4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik.

Een aanzienlijk deel van de *E. coli* stammen vertoont hoge MIC-waarden (minimaal inhiberende concentraties) voor de combinatie van lincomycine en spectinomycine en kan klinisch resistent zijn, hoewel er geen breekpunt werd gedefinieerd.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De selectie van antimicrobiële resistentie evolueert in sommige pathogene micro-organismen; het gebruik van het diergeneesmiddel zou gebaseerd moeten zijn op gevoeligheidstesten.

Gezien de nefrotoxiciteit van aminoglycosiden dient de nierfunctie gecontroleerd te worden.

Gezien de beperkte veiligheidsmarge van aminoglycosiden dient de dosering bij te zware of gedehydrateerde dieren of bij dieren met een gestoorde nierfunctie gereduceerd te worden.

Gebruik van het diergeneesmiddel dat afwijkt van de instructies weergegeven in de SKP, kan het voorkomen van bacteriën die resistent zijn voor de werkzame bestanddelen verhogen en de effectiviteit

van de behandeling met antimicrobiële middelen van dezelfde en verwante klassen doen dalen, vanwege de mogelijkheid op kruisresistentie.

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

Vermijd elk contact met de huid, de ogen en de slijmvliezen. Wees voorzichtig om zelf-injectie te voorkomen. Was spatten onmiddellijk af. Niet eten of drinken tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel. Na contact met het diergeneesmiddel, de handen grondig wassen.

Overige voorzorgsmaatregelen

Het is bekend dat het diergeneesmiddel giftig is voor terrestrische planten en cyanobacteriën.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Lichte lokale irritatie ter hoogte van de injectieplaats kan optreden, doch deze verdwijnt na enkele dagen.

Spectinomycine kan ototoxiciteit en nefrotoxiciteit veroorzaken.

Lincomycine kan een neuromusculaire blokkering en allergische reacties uitlokken.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

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

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek met lincomycine bij proefdieren zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op foetotoxische effecten, hoewel bij hogere dosissen dan aanbevolen. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie met macroliden werkt antagonistisch in vitro.

Niet toedienen samen met deze diergeneesmiddelen.

De algemene anaesthetica en spierontspannende middelen versterken het neuromusculaire blokkerende effect van aminoglycosiden, wat tot acute paralyse en apnea kan leiden.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Varkens:

1 ml per 10 kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 10 mg spectinomycine en 5 mg lincomycine per kg l.g.) gedurende 3 tot 7 dagen.

Om een correcte dosering te verzekeren en onderdosering te vermijden, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

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

Zeer hoge dosissen zouden tot een neuromusculaire blok kunnen leiden.

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval : 14 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica.

ATCvet-code: QJ01FF52 (lincomycine) – QJ01XX04 (spectinomycine).

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Dit diergeneesmiddel is een combinatie van lincomycine (behorende tot de lincosamiden) en spectinomycine (dat verwantschap vertoont met de aminoglycosiden).

-Werkingsmechanisme:

Bij normale dosering werken beide componenten bacteriostatisch.

Lincomycine:

Lincomycine inhibeert bij gevoelige kiemen de proteïnesynthese door binding aan de 50-S ribosomale subeenheid en een inhibitie van het peptidyl transferase enzyme.

Vele gram-negatieve bacteriën zijn resistent omwille van hun ondoordringbaarheid en methylering van de ribosomale bindingsplaats.

Spectinomycine:

Spectinomycine inhibeert bij gevoelige kiemen eveneens de proteïnesynthese maar nu door een binding aan de 30-S ribosomale sub-eenheid. De werking is van dezelfde aard als deze van de aminoglycosiden, maar spectinomycine veroorzaakt geen foutieve overschrijving van de polyribonucleotides (“codon misreading”) zoals de aminoglycosiden.

Spectinomycine is enkel werkzaam in aërobe omstandigheden.

-Spectrum:

De combinatie resulteert in een breed-spectrum activiteit waaronder verschillende gram-positieve en gram-negatieve bacteriën, mycoplasmas en spirocheten van dierlijke oorsprong.

Lincomycine is actief tegen grampositieve bacteriën, grampositieve en gramnegatieve anaëroben en Mycoplasmas.

Spectinomycine is actief tegen mycoplasmas en aërobe of facultatief aero-anaërobe gramnegatieve bacteriën, hoewel natuurlijke resistentie frequent voorkomt bij stammen van gramnegatieve staaftjes. Onder andere de volgende kiemen, welke van belang zijn bij de pathologie van het varken, kunnen gevoelig zijn voor de werking van lincomycine en/of spectinomycine :

Mycoplasma spp., *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Wat, onder meer, *E.coli* betreft werden hogere MIC waarden genoteerd waardoor een orale behandeling eerder aangewezen blijkt.

-Resistentie:

Het voorkomen van resistentie voor lincomycine kan hoog zijn bij sommige dierlijke pathogenen.

Onder de Belgische *Streptococcus suis* stammen werd aangetoond dat 50% resistent was.

Een vaak voorkomend resistentiemechanisme is de methylering van de bindingsplaats omwille van methylases overgedragen door plasmiden. Dit is gerelateerd met kruisresistentie voor macroliden en streptogramin B antibiotica. Enzymatische inactivatie van lincomycine kan voorkomen omwille van door plasmiden overgedragen factoren. Stapsgewijze chromosomale modificatie van het ribosoom werd ook beschreven. Kruisresistentie met clindamycine is de regel.

Een-staps chromosomale resistentie voor spectinomycine kan voorkomen, zoals bij streptomycine, vooral bij *Staphylococcus spp.* Overdraagbare resistentie, waarbij inactiverende enzymen betrokken zijn, werd eveneens waargenomen. Kruisresistentie met echte aminoglycosiden komt waarschijnlijk niet voor.

In *E. coli* blijkt de MIC verdeling bimodaal te zijn, met een aanzienlijk aantal stammen die hoge MIC-waarden vertonen; dit zou gedeeltelijk overeen kunnen komen met de natuurlijke (intrinsieke) weerstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lincomycine:

-Resorptie en plasma-concentraties: Lincomycine wordt snel en volledig geresorbeerd na I.M. injectie. Maximum plasma- concentraties worden bereikt binnen de 30 minuten.

Na injectie van 5 mg/kg levend gewicht (50 mg lincomycine/ml) worden maximum concentraties bereikt van 5,1 µg/ml. Een verdubbeling van de dosis resulteert in een maximum van 9,1 µg/ml.

-Distributie: Lincomycine bezit een hoge vetoplosbaarheid en heeft bijgevolg een hoog schijnbaar distributievolume.

Weefselconcentraties liggen meestal (dikwijls verschillende malen) hoger dan de plasmaconcentraties. Na parenterale toediening worden de hoogste concentraties gevonden in de nieren en de longen.

Er werd eveneens aangetoond dat lincomycine langer in de longen aanwezig blijft dan de plasmaspiegels doen vermoeden.

-Uitscheiding: Na parenterale toediening wordt lincomycine voornamelijk uitgescheiden via de lever, de rest via de urine. Het eliminatie half-leven bedraagt 2 tot 3 uur.

De volgende farmacokinetische parameters van lincomycine werden berekend voor het varken na een I.M. injectie van 5 mg/kg l.g.:

<i>Parameter</i>	<i>Gemiddelde waarde</i>	<i>Range (min, max)</i>
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	5,12	4,07-6,19
T_{\max} (u)	0,25	0,25-0,25
$t_{1/2}$ (u)	2,15	1,55-2,63
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	9,88	7,32-13,3

Spectinomycine:

-Resorptie en plasma-concentraties: Spectinomycine wordt eveneens snel geresorbeerd na I.M. injectie. Maximum plasmaconcentraties worden bereikt binnen de 30 minuten.

Na injectie van 10 mg/kg levend gewicht (100 mg spectinomycine/ml) worden maximum concentraties bereikt van 23 $\mu\text{g/ml}$.

-Distributie: Spectinomycine bezit een lage vetoplosbaarheid waardoor de weefselconcentraties meestal lager zijn dan de respectievelijke plasmaconcentraties. Er treedt geen accumulatie van spectinomycine op in een bepaald weefsel (uitgezonderd de nieren).

-Uitscheiding: Na parenterale toediening wordt spectinomycine voornamelijk uitgescheiden via de nieren door glomerulaire filtratie, zodat nierinsufficiëntie kan leiden tot accumulatie.

Een bifasische eliminatie van spectinomycine werd opgemerkt waardoor het totale eliminatie half-leven ooploopt tot 39 uren.

De volgende farmacokinetische parameters van spectinomycine werden berekend voor het varken na een I.M. injectie van 10 mg/kg l.g.:

<i>Parameter</i>	<i>Gemiddelde waarde</i>	<i>Range (min, max)</i>
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	23,0	4,07-6,19
T_{\max} (u)	0,31	0,25-0,50
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	91,9	85,0-98,2

Milieukenmerken

Het is bekend dat het diergeneesmiddel giftig is voor terrestrische planten en cyanobacteriën.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol

Water voor injectie

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Het mengen met andere diergeneesmiddelen kan leiden tot mogelijke onverenigbaarheden. Geen andere stoffen in dezelfde spuit mengen.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bescherm tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Amberkleurige, glazen flacons (type II) met 100 ml en 250 ml, afgesloten met bromobutyl stoppen en aluminium caps, individueel verpakt of per 12 gegroepeerd.

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

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

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

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

V.M.D. n.v.

Hoge Mauw 900

B-2370 Arendonk.

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

BE-V193076

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 24/06/1998

Datum van laatste verlenging: 04/11/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22/01/2020

KANALISATIE

Op diergeneeskundig voorschrift.