

## **Anexo I**

**Lista de nombres, forma farmacéutica, concentración del medicamento veterinario, especies animales, tiempo de espera, titulares de la autorización de comercialización en los Estados Miembros**

Estado Miembro EU/EEA	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	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	Polvo para solución oral	Cerdos Pollos	Oral
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Cerdos Pollos	Oral
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	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	Polvo para solución oral	Cerdos Aves-gallinas, pollos y pavos	Oral
Chipre	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grecia	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Pollos	Oral
Republica Checa	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Republica Checa	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino Aves	Oral
Dinamarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finlandia	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral en agua de bebida	Porcino Pollos	Oral
Estonia	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino Aves (broilers)	Oral

Francia	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino	Oral
Alemania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Alemania	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	Polvo	Porcino Pollos (broiler, pollita) Pavo	Oral
Grecia	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grecia	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Pollos (broilers)	Oral
Hungria	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Hungria	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	Polvo para solución oral	Porcino Pollos Pavos	Oral
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irlanda	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	Polvo para solución oral. Polvo de amarillo pálido a canela claro	Porcino y poultry (no- ponedoras)	Porcino: Linco- Spectin 100 Polvo Soluble es formulado para la administración en agua de bebida. Debe prepararse la solución fresca cada día.  Aves: Para dosificar a través del agua de bebida.
Italia	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italia	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	Polvo oral para uso en agua de bebida	Porcino Pollos	Oral

Latvia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo soluble para solución oral	Porcino Aves	Oral
Lithuania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride  Spectinomycin sulphate	33.3 g  66.7 g	Polvo soluble	Porcino Aves (no ponedoras)	Oral
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino Aves	Oral
Países Bajos	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Países Bajos	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo oral	Porcino Aves, no huevos para consume humano	Oral
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polonia	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Polvo para solución oral	Porcino Pollos Pavos Patos Palomas	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	Polvo oral	Porcino Aves (broilers, pollitas y pavos)	Oral
Rumania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo soluble	Porcino Pollos Pavos	Oral

Eslovaquia	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Republica Checa	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino Aves	Oral
Eslovenia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino Aves	Oral
España	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo oral	Porcino Aves	Oral
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Reino Unido	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvo para solución oral	Porcino Pollos	Porcino: para administración en agua de bebida.  Pollos: para administración como única fuente diaria de agua de bebida hasta que se consume, seguido de agua no medicada para el resto de día, si es necesario

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto**

# Resumen global de la evaluación científica de Linco-Spectin 100 y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

## 1. Introducción

Linco-Spectin 100 es un polvo para solución oral que contiene 33,3 g de lincomicina (como clorhidrato de lincomicina) y 66,7 g de espectinomicina (como sulfato de espectinomicina) por envase de 150 g. La lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, estrechamente relacionado con los macrólidos y la estreptogramina B. Inhibe la síntesis de proteínas al fijarse a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos. Es activa sobre todo frente a bacterias grampositivas anaerobias estrictas y frente a micoplasmas. La lincomicina se distribuye bien en los tejidos y se sabe que alcanza altas concentraciones intracelulares. La espectinomicina es un antibiótico aminociclitolico, emparentado con los aminoglucósidos; inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 30S. El espectro de actividad de la espectinomicina abarca micoplasmas, bacterias aerobias gramnegativas y cocos grampositivos. La espectinomicina se absorbe mal en el tubo digestivo y no atraviesa las membranas con facilidad.

El 28 de septiembre de 2012, Bélgica envió una notificación de procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34(1) de la Directiva 2001/82/CE, según enmienda, al CVMP/Agencia Europea de Medicamentos para Linco-Spectin 100 y denominaciones asociadas. Bélgica remitió el asunto debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros de la UE que dieron lugar a discrepancias en la información sobre el producto para Linco-Spectin 100 y denominaciones asociadas.

Los principales desacuerdos en la actual información sobre el producto se refieren a lo siguiente:

- Especies de destino;
- Indicaciones;
- Posología;
- Tiempos de espera.

## 2. Comentario sobre los datos disponibles

### Porcino

La indicación para la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* y patógenos asociados fue corroborada por una revisión de la literatura científica y los datos antiguos sobre sensibilidad *in vitro* del propietario, una reciente investigación sobre la CIM para *B. hyodysenteriae* y antiguos estudios clínicos.

La literatura científica y los datos antiguos sobre sensibilidad *in vitro* del propietario mostraron que los límites de la concentración inhibidora mínima (CIM) general de la lincomicina para *B. hyodysenteriae* son muy amplios y los valores de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> en la población general son altos. En la nueva investigación sobre la CIM en la que se utilizaron 25 aislamientos procedentes de Bélgica, se obtuvo un intervalo de CIM para lincomicina-espectinomicina de 1:2 a 32:64 µg/ml, con una CIM<sub>50</sub> de 16:32 y una CIM<sub>90</sub> de 32:64 µg/ml, lo que refleja la rápida adquisición de determinantes de resistencia por la bacteria. Pringle *et al.* (2012)<sup>1</sup> propusieron un valor de corte epidemiológico de > 1 µg/ml para lincomicina, con lo cual del 90 % al 100 % de los aislamientos se clasifican como «resistentes *in vitro*». Por estos motivos, a pesar de que los datos disponibles no muestran una evolución negativa con el

<sup>1</sup> 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.

tiempo, no puede descartarse que los resultados obtenidos en los estudios clínicos antiguos realizados en el momento del desarrollo del producto no reflejen la eficacia clínica en los brotes epidémicos modernos de disentería porcina. No obstante, no se ha determinado un valor crítico exacto y de los datos facilitados se desprende que la sensibilidad *in vitro* no se correlacionaba con la eficacia clínica. No se han aportado datos clínicos recientes que sustenten tal afirmación. La discrepancia podría estar relacionada con el hecho de que varias bacterias entéricas pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad, y podría alcanzarse eficacia en cepas con valores de CIM relativamente altos debido a la elevada concentración local intestinal del antimicrobiano. La espectinomicina no tiene un efecto clínico significativo sobre *B. hyodysenteriae*. El titular de la autorización de comercialización ha conjeturado que la espectinomicina podría tener un efecto sobre los patógenos asociados relacionados con la disentería porcina; sin embargo, tal efecto no se ha demostrado formalmente en patógenos específicos *in vivo*.

Los datos de sensibilidad *in vitro* para *Escherichia coli* y *Salmonella* no eran extensos, pero entre ellos había datos procedentes de una reciente investigación paneuropea sobre la CIM realizada conforme a las buenas prácticas de laboratorio (BPL), en la que se utilizaron 100 aislamientos de *E. coli* y 100 de *Salmonella* procedentes de casos clínicos. En dicho estudio, la CIM osciló entre 4:8 µg/ml y  $\geq 256:512$ , con altos valores de CIM<sub>90</sub>,  $> 256$  µg/ml, para espectinomicina y una distribución aparentemente bimodal. Esto indica una tasa significativa de resistencia de alto nivel, aunque no se ha establecido un valor crítico clínico seguro. Esto podría estar relacionado con la resistencia natural de estas especies bacterianas.

La eficacia clínica con el régimen posológico propuesto de 10 mg/kg de peso corporal (p.c.) durante 7 días en la disentería porcina se basaba en dos ensayos duplicados en condiciones de laboratorio y en dos estudios clínicos de campo. Ninguno de ellos cumplía las BPL o las buenas prácticas clínicas (BPC) y el cuadro clínico y bacteriológico de interés no estaba bien definido en los informes de los estudios. Además, en uno de los estudios de campo el cuadro clínico de interés era una infección respiratoria y entérica combinada provocada por *Salmonella* y *Mycoplasma*, apenas relevante para la indicación propuesta. También se demostró que la combinación lincomicina-espectinomicina era superior a cada uno de los principios activos por separado. Aunque en estos estudios las dosis se expresaron como concentraciones en el agua de bebida, por lo que las dosis reales en mg/kg p.c. solo pueden calcularse de forma aproximada, dichos cálculos se juzgaron suficientemente próximos a la pauta posológica recomendada. Además, en la inmensa mayoría de los Estados miembros se recomienda el régimen posológico armonizado.

Teniendo en cuenta todos los datos, el CVMP consideró que esta indicación podía mantenerse.

En apoyo de la indicación de enteropatía proliferativa causada por *Lawsonia intracellularis*, se presentó una revisión bibliográfica de los datos de sensibilidad *in vitro*, así como dos estudios antiguos de eficacia clínica.

Los resultados de los datos bibliográficos sobre la CIM, que atañen a escasos aislamientos, indican por lo general valores de CIM altos tanto para lincomicina como para espectinomicina. No se ha determinado un valor crítico clínico.

En un estudio de exposición conforme a las BPL, se trataron cerdos con la dosis recomendada de 10 mg/kg p.c., pero durante 21 días, en vez de 7 días. La combinación demostró efectos beneficiosos en cuanto a la reducción de las lesiones y los criterios de valoración zootécnicos y la diseminación bacteriana se contuvo por completo. La combinación fue superior a la lincomicina sola. En un estudio de campo multicéntrico, conforme a las BPC, se trataron cerdos siguiendo las recomendaciones; la medicación con Linco-Spectin 100 durante 7 y 14 días fue eficaz para el tratamiento de la ileítis porcina y no se observaron beneficios en los cerdos con ileítis tratados durante más de 7 días.

Aunque los escasos datos disponibles indican que la actividad *in vitro* de los principios activos frente a *L. intracellularis* es baja, teniendo en cuenta el arraigado uso del producto en la UE y que no hay informes de farmacovigilancia que indiquen falta de eficacia, puede argumentarse que no hay una correlación directa entre la situación clínica y la eficacia clínica del producto. Esto podría deberse a la acción combinada intracelular y extracelular de la lincomicina y la espectinomina, respectivamente. Por otra parte, *L. intracellularis*, al igual que *Brachyspira* spp. y otros microorganismos atípicos del intestino, dependen probablemente de procesos existentes en el intestino provocados por otras bacterias.

Teniendo en cuenta todos los datos, el CVMP consideró que esta indicación podía aceptarse.

El tiempo de espera propuesto de 0 días estaba bien sustentado por un estudio de depleción de residuos en el que se trataron cerdos con el régimen posológico armonizado propuesto de 10 mg/kg p.c./día durante 7 días, y el CVMP lo considera aceptable.

Teniendo en cuenta el ámbito de este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34, la indicación propuesta para *L. intracellularis* en cerdos se juzga aceptable. Respecto a *B. hyodysenteriae*, incluidos los puntos ya mencionados, se detectaron algunos problemas:

- Todos los autores actuales parecen estar de acuerdo en que existe una resistencia generalizada de *B. hyodysenteriae* a la lincomicina, aunque no se dispone de un valor crítico clínico ni se conoce el grado de resistencia clínica de las cepas con CIM aumentada;
- No hay nuevos ensayos clínicos, ensayos de campo o publicaciones que demuestren la eficacia de la combinación lincomicina-espectinomina frente a los actuales brotes epidémicos de disentería porcina y que estén basados en los regímenes posológicos actualmente aprobados.

No obstante, el CVMP estimó que la indicación para *B. hyodysenteriae* debía mantenerse, teniendo en cuenta el ámbito de este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34.

Sin embargo, en la sección 4.4. del resumen de las características del producto (RCP), Advertencias especiales para cada especie de destino, debería incluirse una advertencia clara sobre la posibilidad del fracaso terapéutico debido a cepas clínicamente resistentes de *B. hyodysenteriae* y enterobacterias asociadas (*E. coli*). Además, en la sección 5.1 debería añadirse información sobre la disminución generalizada de la sensibilidad de *B. hyodysenteriae* y sobre la distribución bimodal de *E. coli*. Propiedades farmacodinámicas. De igual modo, debería incluirse en las mencionadas secciones del RCP información acerca de la falta de datos sobre el desarrollo de resistencia en *L. intracellularis*.

## Pollos

La indicación para la enfermedad respiratoria crónica (ERC) asociada a *Mycoplasma gallisepticum* y *E. coli* se basaba en dos recientes investigaciones sobre la CIM y en los datos de CIM que figuran en publicaciones antiguas. Además de los antiguos estudios experimentales y de campo sobre eficacia clínica, el propietario ha presentado un reciente estudio de exposición, en el que se utilizaron 210 pollos para probar la eficacia del producto frente a infecciones inducidas por *E. coli* y/o *M. gallisepticum*.

En el RCP armonizado propuesto, se suprimieron todas las referencias al tratamiento profiláctico, lo cual fue confirmado por el CVMP.

Entre los datos de sensibilidad *in vitro* para *M. gallisepticum*, una nueva investigación sobre la CIM para lincomicina-espectinomina (relación 1:2) realizada con 60 aislamientos mostró un intervalo de CIM de 0,25:0,5 a 8:16 µg/ml y unos valores de CIM<sub>50</sub>/CIM<sub>90</sub> de 0,5:1 y 2:4 µg/ml, respectivamente. En general, teniendo en cuenta también los datos bibliográficos antiguos, los intervalos de la CIM relativamente estrechos y los valores bajos de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>, junto con una distribución unimodal,

indican un bajo nivel de resistencia que parece no haber evolucionado. La combinación podría tener un efecto sinérgico en *Mycoplasma*, pero no se ha estudiado la importancia clínica de este hecho.

En el caso de *E. coli*, una reciente investigación paneuropea sobre las CIM con 67 aislamientos de pollos y 33 aislamientos de pavos, mostró un amplio intervalo de CIM (de 2:4 a  $\geq 256:512$   $\mu\text{g/ml}$ ), una elevada CIM<sub>90</sub> (256  $\mu\text{g/ml}$ ) para espectinomicina y una distribución bimodal. En general, y teniendo en cuenta también los datos bibliográficos antiguos, se propuso una tasa de resistencia clínica del 10 % como mínimo. Esto podría deberse en parte a la resistencia natural. Sin embargo, tampoco se ha determinado un valor crítico seguro. No existen pruebas de que esta situación esté evolucionando.

De las propiedades farmacocinéticas de la espectinomicina se sabe que solo se absorben cantidades mínimas del fármaco en el intestino y que en ningún caso los niveles sanguíneos alcanzan la CIM en las vías respiratorias de los pollos tras la administración oral; además, la espectinomicina es polar y no atraviesa con facilidad las membranas ni se distribuye en el compartimiento intracelular. Sobre las bases de las pruebas *in vitro*, se ha postulado la generación de un metabolito o producto de degradación de la espectinomicina en el intestino que es capaz de alcanzar el lugar de la infección e impedir la adherencia de *E. coli* a la mucosa respiratoria, pero dicha hipótesis no ha sido validada (Goren *et al.*, 1988)<sup>2</sup>. Por tanto, no está clara la utilidad de un producto de combinación para esta indicación en vez de un producto en monoterapia (p. ej., lincomicina).

Varios estudios de exposición de laboratorio antiguos mostraron la eficacia de la combinación frente a inoculaciones experimentales con *Mycoplasma* spp. y/o *E. coli* en pollos. Dicha eficacia aparentemente fue mayor que con lincomicina sola y ligeramente mayor que con espectinomicina sola. Sin embargo, los regímenes posológicos utilizados no fueron claros y es muy posible que oscilasen entre la dosis propuesta de 50 mg/kg p.c./día y la dosis más alta aprobada de 150 mg/kg p.c./día. En un estudio de exposición, conforme a las BPC, recientemente facilitado, el producto utilizado según una pauta de 50 mg/kg p.c./día durante 7 días demostró ser eficaz para reducir los signos clínicos y las lesiones de la infección experimental con *E. coli* y/o *M. gallisepticum* en pollos, aunque la tasa de nuevos aislamientos bacterianos fue elevada (y dicha reducción no fue estadísticamente significativa para *E. coli*) y los valores de CIM de las cepas infecciosas se encontraba en el extremo más bajo del intervalo definido en las investigaciones sobre las CIM. Este estudio fue la única demostración formal de los beneficios de la dosis de 50 mg/kg p.c. y los resultados de la exposición fueron solo discretos o moderados, sin que se observase mortalidad.

En los estudios de campo más antiguos se utilizó un régimen posológico de 150 mg/kg p.c. en una primera fase, seguido de 50 mg/kg p.c. en la segunda fase; se consideraron poco relevantes porque se centraron en la profilaxis sistemática y criterios de valoración zootécnicos/económicos. La dosis armonizada de 50 mg/kg p.c. es por lo general la dosis más baja aprobada por las autorizaciones nacionales y la recomendación más frecuente para tratamiento únicamente.

Dado que la espectinomicina se absorbe muy poco en el tubo digestivo y no atraviesa con facilidad las membranas, su eficacia podría estar relacionada, al menos en parte, con efectos inespecíficos sobre la flora intestinal o con los efectos de un metabolito.

Además, se ha señalado el uso prolongado del producto y la ausencia de notificaciones de falta de eficacia en los datos de farmacovigilancia.

El tiempo de espera está respaldado por un estudio en el que se trataron pollos con 500 mg/kg p.c. durante la primera semana de vida y con 60 mg/kg p.c. durante la tercera semana; el seguimiento de la depleción se hizo solo tras la segunda fase. El CVMP consideró suficiente el tiempo de espera

---

<sup>2</sup> 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

propuesto de 5 días cuando los pollos se tratan con el régimen posológico armonizado propuesto de 50 mg/kg p.c./día durante 7 días.

Tras una evaluación global en el contexto de la armonización de un producto ya aprobado y por los motivos indicados más abajo, el CVMP estimó que podía aceptarse la pauta armonizada de 50 mg/kg p.c. durante 7 días en pollos:

- La dosis recomendada con más frecuencia para el «tratamiento» en los RCP afectados es de 50 mg/kg p.c. En otros RCP, la dosis se expresa como concentración en el agua de bebida, con cantidades de unos 50 mg/kg p.c. en una parte significativa de los animales;
- En el estudio de eficacia clínica recientemente facilitado, el producto mejoró claramente los signos clínicos de la ERC y redujo el alcance de la invasión bacteriana. Fue el único ensayo disponible en el que la dosis de 50 mg/kg p.c. demostraba claramente ser beneficiosa en un contexto terapéutico, aunque la exposición fue leve (p. ej., no se registró mortalidad);
- La resistencia a los compuestos implicados en las bacterias de interés mostró una evolución no desfavorable en función del tiempo y sin más problemas que los de otros compuestos utilizados de forma similar.
- Podría producirse una desviación perjudicial hacia el uso de otras moléculas consideradas más importantes para la salud pública (p. ej., fluoroquinolonas) si se suspendiera el uso del producto en pollos.

Por tanto, el CVMP consideró que la indicación en pollos debía mantenerse, aunque debe adaptarse de la forma siguiente: «Para el tratamiento y la prevención de la ERC causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *E. coli*, asociada a baja tasa de mortalidad. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el gallinero antes de utilizar el producto».

### 3. Evaluación de riesgos y beneficios

#### Introducción

Esta evaluación de riesgos y beneficios se lleva a cabo conforme al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, y en el presente procedimiento tiene la finalidad de conseguir la armonización dentro de la UE de las condiciones de autorización para el producto Linco-Spectin 100 (y denominaciones asociadas). El procedimiento de arbitraje lleva a la completa armonización de la información sobre el producto. Esta evaluación se centra en cuestiones relacionadas con la armonización que pueden cambiar la relación riesgo/beneficio.

Linco-Spectin 100 (y denominaciones asociadas) es un polvo para administración en agua de bebida que contiene los principios activos lincomicina (222 mg/g) y espectinomicina (444,7 mg/g). Se ha autorizado en 24 Estados miembros de la UE. La primera autorización de comercialización se otorgó en 1972.

#### Evaluación de los beneficios

##### **Beneficios directos**

##### Porcino

El producto se utiliza para las indicaciones propuestas (disentería y enteropatía proliferativa porcinas) desde hace décadas en muchos Estados miembros de la UE, dado el espectro de actividad complementario de la lincomicina y la espectinomicina sobre los principales patógenos, *B. hyodysenteriae* y *L. intracellularis*, y los patógenos entéricos posiblemente asociados, como *E. coli*.

La eficacia clínica en la disentería porcina con el régimen posológico similar a la pauta armonizada recomendada de 10 mg/kg p.c. durante 7 días está avalada por los estudios clínicos de campo y de laboratorio más antiguos, a pesar de que no se realizaron conforme a las BPL y las BPC y de que los criterios clínicos y bacteriológicos de inclusión no estaban siempre definidos con precisión en los informes de los estudios. La combinación de lincomicina y espectinomina demostró ser más eficaz que cada sustancia por separado.

La eficacia clínica en la enteropatía proliferativa se sustenta en un estudio de laboratorio conforme a las BPL y un estudio de campo multicéntrico conforme a las BPC, con la excepción de que, en el estudio de laboratorio, los animales recibieron el tratamiento durante 21 días. La combinación demostró ser superior a la lincomicina sola. En el estudio de exposición, la infección bacteriana fue aparentemente erradicada.

Los datos de la literatura médica indican que la disminución de la sensibilidad de *B. hyodysenteriae* podría compensarse hasta cierto punto por la elevada concentración que se alcanza localmente. A pesar de la limitada actividad *in vitro* de los principios activos frente a *L. intracellularis*, la combinación podría ser eficaz debido a la acción combinada intracelular y extracelular de la lincomicina y la espectinomina, respectivamente. Por otra parte, la eficacia puede estar influida por los procesos existentes en el intestino provocados por diversas bacterias entéricas asociadas.

Los informes de farmacovigilancia no indican falta de eficacia de Linco-Spectin 100 en las indicaciones armonizadas recomendadas en porcino.

### Pollos

En pollos, el producto está ya indicado en muchos Estados miembros de la UE para el tratamiento de la ERC asociada a *Mycoplasma* y/o a *E. coli*. La recomendación posológica más frecuente para el tratamiento es de 50 mg/kg p.c./día; algunos RCP recomiendan 150 mg/kg p.c. y otros expresan solo la concentración en el agua de bebida, que corresponde aproximadamente a 50 mg/kg de peso corporal.

Aunque todavía no se ha esclarecido el mecanismo de acción sistémico de la espectinomina administrada por vía oral, sus beneficios clínicos, así como los de la combinación, parecen quedar demostrados en varios estudios de exposición de laboratorio más antiguos; sin embargo, el régimen posológico utilizado en dichos estudios solo puede estimarse y es probable que oscile entre la dosis armonizada de 50 mg/kg p.c./día y, como mínimo, la dosis máxima aprobada de 150 mg/kg p.c./día. Los estudios de campo más antiguos se realizaron en un contexto de profilaxis sistemática y se utilizaron pautas posológicas de dos fases; las condiciones de estos estudios no sirven para sustentar la dosis propuesta de 50 mg/kg de peso corporal.

En un estudio de exposición, conforme a las BPC, recientemente facilitado, el producto utilizado según una pauta de 50 mg/kg p.c./día durante 7 días demostró ser eficaz para reducir los signos clínicos, las lesiones y los nuevos aislamientos bacterianos asociados a una infección experimental con *E. coli* y/o *M. gallisepticum* en pollos, aunque la tasa de nuevos aislamientos bacterianos fue elevada y no fue estadísticamente significativa para *E. coli*, y la CIM de las cepas infecciosas fue baja si se compara con la mayoría de las cepas naturales. Este estudio es la única demostración formal de los beneficios de la dosis de 50 mg/kg p.c. y los resultados de la exposición fueron solo leves o moderados, sin que se observase mortalidad.

Los informes de farmacovigilancia no indican falta de eficacia de Linco-Spectin 100 en la indicación armonizada propuesta en pollos.

### **Beneficios indirectos**

La disponibilidad de Linco-Spectin 100, especialmente en las enfermedades respiratorias en pollos, puede limitar el uso de otros antimicrobianos que se consideran más críticos para la salud animal y humana, como las fluoroquinolonas.

### **Evaluación del riesgo**

Dado que los regímenes posológicos recomendados por el CVMP no han aumentado ni se han ampliado las indicaciones con respecto a lo aprobado en la mayoría de los RCP, la evaluación de la tolerabilidad en las especies de destino no presenta nuevos aspectos. Están disponibles antiguos estudios de tolerabilidad para porcino, pollos y pavos. La tolerabilidad sigue reflejándose adecuadamente en los textos armonizados de las secciones 4.5 (i) Precauciones especiales para su uso en animales, 4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad) y 4.10 Sobre-dosificación del RCP.

Además, como no se han ampliado los regímenes posológicos ni las indicaciones, no hay cambios en la evaluación de la seguridad para el usuario.

La seguridad del consumidor continúa estando garantizada por el tiempo de espera armonizado recomendado de 0 días en porcino y 5 días en pollos.

Los regímenes posológicos armonizados recomendados no aumentan la exposición medioambiental a los principios activos.

La posible resistencia generada por el uso de lincomicina en animales puede repercutir en la salud animal, incluido el desarrollo de resistencia cruzada con los macrólidos. Entre los patógenos animales ha aparecido resistencia frente a los macrólidos y las lincosamidas y es común en algunas especies. Casi todos los aislamientos de *Brachyspira hyodysenteriae* son resistentes, al menos si se comparan con la sensibilidad *in vitro* del tipo natural. Por tanto, aunque de los datos de la literatura científica facilitados no se desprende una evolución en función del tiempo, no puede descartarse que los datos obtenidos en los estudios clínicos antiguos llevados a cabo en el momento del desarrollo del producto no reflejen la eficacia clínica en los brotes epidémicos actuales de disentería porcina.

Aunque este riesgo no se ha evaluado de forma inequívoca, la posibilidad de que repercuta en la salud humana a través de resistencia cruzada con la clindamicina y otras sustancias del grupo de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS) es real. Las bacterias animales y humanas comparten los mismos determinantes de resistencia. La resistencia puede ser un problema directo cuando afecta a patógenos zoonóticos como *Campylobacter* y *Enterococcus* o puede transferirse horizontalmente a los patógenos humanos a través de elementos genéticos móviles. La OMS ha clasificado a los antimicrobianos MLS (AGISAR, 2009)<sup>3</sup> como críticamente importantes para el tratamiento de ciertas infecciones zoonóticas en seres humanos (como las causadas por *Campylobacter*).

### **Gestión de riesgos o medidas de mitigación de riesgos**

El riesgo potencial de desarrollo de resistencia que pudiera repercutir sobre la eficacia del producto y en la salud animal y humana en general se limita mediante las siguientes medidas:

- Restringir las indicaciones a aquellas adecuadamente sustentadas por datos de eficacia;
- Retirar todas las recomendaciones para uso profiláctico;
- Incluir información sobre el estado de la resistencia y advertencias sobre el uso prudente en lo que se refiere a la resistencia, en las secciones 4.4 Advertencias especiales para cada especie de

<sup>3</sup> Informe del primer encuentro del Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) de la OMS, 15-19 de junio de 2009. [http://www.who.int/foodsafety/foodborne\\_disease/AGISAR\\_2009\\_report\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1)

destino, 4.5 (i) Precauciones especiales para su uso en animales y 5.1 Propiedades farmacodinámicas del RCP.

### **Evaluación de la relación riesgo/beneficio**

Además de la evaluación de los datos disponibles, el CVMP consideró que la relación riesgo/beneficio para las especies porcinas continúa siendo positivo. No se ha evaluado la posible repercusión sobre la eficacia clínica de la alta tasa de resistencia *in vitro* de *B. hyodysenteriae* en estudios clínicos recientes; sin embargo, en el contexto de este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34, que pretende armonizar las condiciones de autorización de un producto ya aprobado, se consideró que no debía eliminarse la indicación sobre dicha base.

En pollos, con el fin de reflejar que, en el único estudio en el que se demostró formalmente la eficacia de la dosis de 50 mg/kg p.c. frente a los signos clínicos y lesiones de la ERC, la exposición fue leve o moderada, sin que se observase mortalidad, se propone modificar la indicación como sigue:

«Para el tratamiento y la prevención de la enfermedad respiratoria crónica (ERC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli*, asociada a baja tasa de mortalidad.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el gallinero antes de utilizar el producto».

La relación riesgo/beneficio del producto para uso en porcino y pollos se consideró positiva, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto (ver Anexo III).

## **Motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto**

Considerando que

- El CVMP ha estimado que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- El CVMP ha revisado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización y ha examinado todos los datos globales presentados;

el CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Linco-Spectin 100 y denominaciones asociadas indicadas en el Anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospectos se incluye en el Anexo III.

## **Anexo III**

### **Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre de fantasía> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Sustancias activas:

Cada g contiene:

Lincomicina (como hidrocloreuro de lincomicina)	222 mg
Espectinomicina (como sulfato de espectinomicina tetrahidrato)	444,7 mg

### Excipientes:

Benzoato de sodio

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Especies de destino

Porcino y pollos.

### 4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

#### Porcino

Para el tratamiento y prevención de la disentería causada por *Brachyspira hyodysenteria* y para el tratamiento y prevención de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) causada por *Lawsonia intracellularis* y patógenos entéricos asociados (*Escherichia coli*).

Se debe establecer la presencia de la enfermedad en el grupo antes de administrar el producto.

#### Pollos

Para el tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria crónica (ERC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli*, y asociado con una tasa de mortalidad baja.

Se debe establecer la presencia de la enfermedad en el grupo antes de administrar el producto.

### 4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.

No usar en caso de disfunción hepática.

No permitir a conejos o roedores (p.ej. chinchillas, hamsters, cobayas), caballos o rumiantes el acceso al agua o piensos que contengan lincomicina. La ingestión por estas especies puede resultar en efectos gastrointestinales severos.

No usar en gallinas ponedoras.

#### **4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino**

Una parte significativa de las cepas de *E. coli*, muestran altos valores de CMI (concentración mínima inhibitoria) frente a la combinación lincospectina-espectinomicina y pueden ser clínicamente resistentes, aunque no está definido el punto de corte.

Debido a las limitaciones técnicas es difícil de probar *in vitro* la sensibilidad de *L. intracellularis* y los datos sobre el estado de resistencia a la lincomicina-espectinomicina en esas especies son inexistentes.

#### **4.5 Precauciones especiales de uso**

##### Precauciones especiales para su uso en animales

La resistencia a la lincomicina en *B. hyodysenteriae* está muy extendida y puede llevar al fracaso del tratamiento clínico.

La buena práctica clínica requiere basar el tratamiento en los ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas de los animales enfermos. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes y disminuir la eficacia del tratamiento como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas.

La administración oral de preparados que contienen lincomicina solo está indicada en cerdos y pollos. No permita el acceso al agua medicada de otros animales. La lincomicina puede conducir a severos trastornos gastrointestinales en otras especies animales.

Debe evitarse el uso repetido o prolongado mediante la mejora en las prácticas de desinfección y manejo en la granja.

Si no se observa mejoría después de 5 días, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

Los animales enfermos tienen la capacidad de ingesta reducida y un patrón de consumo de agua alterado y por lo tanto, los animales gravemente afectados, pueden requerir un tratamiento parenteral.

Este polvo es solo para administración en agua de bebida y debe disolverse antes de su administración.

##### Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Las personas con hipersensibilidad conocida a lincomicina, espectinomicina o harina de soja deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Se debe tener cuidado de no levantar e inhalar el polvo. Evitar el contacto con la piel y los ojos.

Usar un equipo de protección personal aprobado, consistente en máscaras antipolvo (un respirador desechable de media máscara conforme a la norma europea EN 149 o bien un respirador no desechable conforme a la norma europea EN 140 con un filtro EN 143), guantes y gafas de seguridad al manipular el medicamento veterinario.

Lavar las manos y piel expuesta con agua y jabón inmediatamente después del uso..

Si después de la exposición aparecen síntomas tales como erupción cutánea o irritación ocular persistente, consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle el prospecto o la etiqueta.

#### **4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)**

Se han encontrado casos de diarrea o heces blandas y/o inflamación de la región perianal en cerdos sanos al inicio del tratamiento. Los síntomas desaparecen entre 5 y 8 días sin interrupción del tratamiento.

También se observaron en raras ocasiones irritabilidad/excitación y erupción de piel/prurito.

Las reacciones alérgicas/de hipersensibilidad se dan en raras ocasiones, pero pueden ocurrir y requieren la suspensión del tratamiento con el medicamento veterinario. Debe implementarse un tratamiento sintomático.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados).

#### **4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta**

##### Porcino

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia.

Los estudios de laboratorio efectuados en perros y ratas no han demostrado efectos reproductivos, fetotóxicos o teratogénicos para la lincomicina o la espectinomicina.

La lincomicina se excreta en la leche.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo- efectuada por el veterinario responsable.

##### Pollos

No usar en aves durante la puesta.

#### **4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En general, debe evitarse la mezcla con otros medicamentos.

La combinación de lincosamidas y macrólidos es antagónica debido a la unión competitiva por el sitio de unión. La combinación con anestésicos puede tener como consecuencia el bloqueo neuromuscular.

No administrar con caolín o pectina, ya que impiden la absorción de la lincomicina. Si la co-administración es obligatoria, respetar un margen de dos horas entre tomas.

#### **4.9 Posología y vía de administración**

Administración en agua de bebida.

Las dosificaciones recomendadas son:

Porcino: 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina /kg/día, durante 7 días. Esto equivale a 15 mg de polvo/kg/día durante 7 días.

Pollos: 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomicina /kg/día, durante 7 días. Esto equivale a 75 mg de polvo/kg/día durante 7 días.

Debe iniciarse el tratamiento tan pronto como aparezcan los primeros síntomas.

Para la preparación del agua de bebida, la tasa de incorporación del producto veterinario en agua dependerá del peso de los animales y el consumo diario real de agua.

Para asegurar una dosificación correcta y evitar la infradosificación, se debe determinar con la mayor precisión posible el peso medio de los animales y el consumo diario de agua.

Durante el tratamiento la única fuente de agua potable debe ser el agua de bebida medicada. El agua medicada que no haya sido consumida en 24 horas debe retirarse cada día y sustituirse por una nueva solución.

En caso de enfermedad acompañada con una disminución significativa en la ingesta de agua, puede que tenga que ser iniciado un tratamiento parenteral.

Use las siguientes indicaciones como base para el cálculo preciso de la tasa de incorporación del medicamento veterinario en el agua de bebida.

**Porcino:**

Para determinar el volumen de disolución (en litros de agua de bebida) requerido para 150 g de medicamento veterinario, use la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen (L) para 150 g de medicamento veterinario} = \frac{10.000 \times [\text{consumo diario de agua por animal (L)}]}{\text{Peso medio de un cerdo (kg)}}$$

150 g de medicamento veterinario se corresponde con una dosis para 10.000 kg de peso por día en cerdos.

A título indicativo, la ingesta estándar de agua varía alrededor de 0,15 L / kg de peso / día. La siguiente tabla muestra el volumen de agua que se utilizará para la disolución de 150 g del medicamento veterinario.

Consumo de agua	150 g de polvo = 100 g de actividad de antibiótico deben disolverse en...
0,1 L/kg peso/día	1.000 L de agua de bebida
0,15 L/kg peso/día	1.500 L de agua de bebida
0,2 L/kg peso/día	2.000 L de agua de bebida
0,25 L/kg peso/día	2.500 L de agua de bebida

**Pollos:**

Para determinar el volumen de disolución (en litros de agua de bebida) requerido para 150 g de medicamento veterinario, use la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen (L) para 150 g de producto veterinario} = \frac{2.000 \times [\text{consumo diario de agua por ave (L)}]}{\text{Peso medio de un ave (kg)}}$$

150 g del medicamento veterinario corresponde a una dosis para 2.000 kg de peso por día.

**4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario**

En caso de sobredosis en cerdos, se puede observar un cambio en la consistencia de las heces (heces blandas y/o diarrea).

En pollos tratados con varias veces la dosis recomendada, se observó la ampliación del ciego y contenido anormal del ciego.

En caso de sobredosis accidental, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la dosis recomendada.

**4.11 Tiempos de espera**

**Porcino:**

Carne: cero días

**Pollos:**

Carne: 5 días

No debe usarse en aves que producen huevos para consumo humano, incluidos los pollitos de reemplazo que estén destinados a la producción de huevos para el consumo humano.

Los animales no deben ser sacrificados, durante el tratamiento, para el consumo humano.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, combinaciones de lincomicina.  
Código ATCvet: QJ01FF52

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

‘Nombre del producto (para completar a nivel nacional)’ es una combinación de dos antibióticos, lincomicina y espectinomicina, teniendo un espectro de actividad complementario.

#### Lincomicina

La lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas derivado de *Streptomyces lincolnensis* que inhibe la síntesis de proteínas. La lincomicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano cerca del centro de transferencia peptídico e interfiere con el proceso de alargamiento de la cadena peptídica mediante la inhibición de la formación de la subunidad 50S y estimulando la disociación péptido-ARNribosomal.

La lincomicina es activa frente a bacterias Gram-positivas, algunas bacterias Gram-negativas anaerobias (tales como *Brachyspira hyodysenteriae*) y mycoplasmas. Tiene poca o ninguna acción frente a las bacterias Gram-negativas tales como *Escherichia coli*.

Mientras que las lincosamidas se consideran generalmente agentes bacteriostáticos, la actividad depende de la sensibilidad del organismo y la concentración del antibiótico. La lincomicina puede ser tanto bactericida como bacteriostática.

La resistencia a la lincomicina frecuentemente es conferida por factores plasmídicos (genes *erm*) que codifican para metilasas modificando el sitio de unión ribosómico y frecuentemente conduce a una resistencia cruzada a otros antimicrobianos del grupo de MLSb.

Sin embargo, el mecanismo más frecuente en *B. hyodysenteriae* y mycoplasmas es la alteración del sitio de unión a través de eventos mutacionales (resistencia cromosómica). También se ha descrito la resistencia a la lincomicina mediada por bombas de flujo o mediante la inactivación de enzimas. A menudo existe una resistencia cruzada completa entre la lincomicina y la clindamicina.

La resistencia a la lincomicina se puede desarrollar en *B. hyodysenteriae* y la mayoría de los aislamientos estudiados muestran disminución de la susceptibilidad *in vitro*.

#### Espectinomicina

La espectinomicina es un antibiótico del grupo de los aminociclitolos derivado de *Streptomyces spectabilis*, con actividad bacteriostática y activo frente a *Mycoplasma* spp. y frente a algunas bacterias Gram-negativas tales como *E. coli*.

El mecanismo por el cual la espectinomicina administrada por vía oral actúa sobre los agentes patógenos a nivel sistémico, a pesar de su escasa absorción, no se conoce completamente y podría depender en parte de los efectos indirectos en la flora intestinal o de los efectos del metabolito(s).

En muchas bacterias entéricas (tales como *E. coli*) es frecuente el desarrollo de resistencias a espectinomicina por mutación cromosómica. La resistencia mediada por plásmidos es menos común. Las cepas con resistencia cromosómica no muestran resistencia cruzada con aminoglucósidos.

En *E. coli* y *Salmonella* spp la distribución de CMI parece ser bimodal, con un número significativo de cepas que muestran valores altos, esto podría corresponder en parte a la resistencia natural (intrínseca).

Los estudios *in vitro*, así como los datos de eficacia clínica muestran que la combinación lincomicina-espectinomicina es activa frente a *Lawsonia intracellularis*.

Debido a las limitaciones técnicas es difícil probar *in vitro* la susceptibilidad de *L. intracellularis* y los datos sobre el estado de la resistencia en esta especie son insuficientes.

## 5.2 Datos farmacocinéticos

### Lincomicina

En cerdos, la lincomicina se absorbe rápidamente tras la administración oral. Una única administración oral de lincomicina hidrocloreto, a dosis de aproximadamente 22,55 y 100 mg/kg de peso en cerdos, dio como resultado niveles séricos de lincomicina relacionados con la dosis, detectados durante 24-36 horas después de la administración.

Se observaron niveles séricos máximos a las 4 horas después de la dosificación. Se observaron resultados similares después de dosis orales únicas de 4,4 y 11,0 mg/kg de peso en cerdos.

Los niveles fueron detectables durante 12 a 16 horas, con niveles de concentración máxima a las 4 horas. Para determinar la biodisponibilidad, se administró a cerdos una dosis oral única de 10 mg/kg.

Se encontró que la absorción oral de lincomicina era de  $53\% \pm 19\%$ .

La administración repetida a cerdos de dosis orales diarias de 22 mg de lincomicina/kg de peso durante 3 días no indicó ninguna acumulación de lincomicina, con niveles séricos de antibióticos no detectables 24 horas después de la administración.

Los estudios farmacocinéticos de lincomicina en cerdos muestran que la lincomicina es biodisponible cuando se administra por vía intravenosa, intramuscular o por vía oral. El promedio de la vida media de eliminación de todas las vías de administración es de 2,82 horas en cerdos.

En pollos tratados con '*Nombre del producto (para completar a nivel nacional)*' en el agua de bebida a la dosis de 50 mg/kg de peso de actividad total (en una proporción de 1:2 lincomicina:espectinomicina) durante siete días consecutivos. La C<sub>max</sub> después de la primera toma de agua medicada se calculó en 0,0631 µg/ml. La C<sub>max</sub> se dio a las 4 horas después de la introducción del agua medicada.

### Espectinomicina

Estudios realizados en varias especies animales han demostrado que la espectinomicina experimenta una absorción limitada desde el intestino (menos de 4-7%) tras la administración oral. La espectinomicina muestra una baja afinidad de unión a proteínas y es poco liposoluble.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Benzoato de sodio

Lactosa

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

### 6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: '*(para completar a nivel nacional)*'

Período de validez después de su disolución según las instrucciones: 24 horas.

El agua medicada que no se consuma en 24 horas, debe desecharse

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar en lugar seco.

### 6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Frasco blanco de PEAD que contiene 150 g o 1,5 kg de polvo con una tapa de seguridad blanca de PEBD. Bolsa de doble capa de PEBD que contiene 4,5 kg de polvo dentro de un bidón de polipropileno con tapa de seguridad de polipropileno.

**6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso**

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Para completar a nivel nacional*

**8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Para completar a nivel nacional*

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

*Para completar a nivel nacional*

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

*Para completar a nivel nacional*

**PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO**

*Para completar a nivel nacional*

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL ENVASE PRIMARIO

Frascos de 150 g y 1,5 kg y bidón de 4,5 kg

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre de fantasía> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos  
Lincomicina (como hidrocloreuro de lincomicina) / espectinomicina (como sulfato de espectinomicina tetrahidrato).

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS

#### Sustancias activas:

Cada g contiene:

Lincomicina (como hidrocloreuro de lincomicina)	222 mg
Espectinomicina (como sulfato de espectinomicina tetrahidrato)	444,7 mg

#### Excipientes:

Benzoato de sodio

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida

### 4. TAMAÑO DEL ENVASE

150 g  
1.5 kg  
4.5 kg

### 5. ESPECIES DE DESTINO

Porcino y pollos

### 6. INDICACIONES DE USO

Lea el prospecto antes de usar.

### 7. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

**8. TIEMPO DE ESPERA**

Tiempo de espera:

Porcino: Carne. Cero días

Pollos: carne: 5 días

No autorizado su uso en aves ponedoras o que se vayan a destinar a la producción de huevos para el consumo humano.

**9. ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI PROCEDE**

Lea el prospecto antes de usar.

**10. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

Período de validez después de su disolución según las instrucciones: 24 horas.

El agua medicada que no se consuma en 24 horas, debe desecharse.

**11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar en lugar seco.

**12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO**

Eliminación: lea el prospecto.

**13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE**

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Administración bajo control o supervisión del veterinario.

**14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Para completar a nivel nacional*

**16. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Para completar a nivel nacional*

**17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN**

*Lote {número}*

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO PARA:

<Nombre de fantasía> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos

### 1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:

*Para completar a nivel nacional*

Fabricante responsable de la liberación del lote:

*Para completar a nivel nacional*

### 2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre de fantasía> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos

Hidrocloruro de lincomicina

Sulfato de espectinomicina tetrahidrato

### 3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS Y OTRAS SUSTANCIAS

#### Sustancias activas:

Cada g contiene:

Lincomicina (como hidrocloruro de lincomicina)	222 mg
Espectinomicina (como sulfato de espectinomicina tetrahidrato)	444,7 mg

#### Excipientes:

Benzoato de sodio

### 4. INDICACIONES DE USO

#### Porcino

Para el tratamiento y prevención de la disentería causada por *Brachyspira hyodysenteria* y para el tratamiento y prevención de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) causada por *Lawsonia intracellularis* y patógenos entéricos asociados (*Escherichia coli*).

Se debe establecer la presencia de la enfermedad en el grupo antes de administrar el producto.

#### Pollos

Para el tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria crónica (ERC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli*, y asociado con una tasa de mortalidad baja.

Se debe establecer la presencia de la enfermedad en el grupo antes de administrar el producto.

### 5. CONTRAINDICACIONES

No usar en caso de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.

No usar en caso de disfunción hepática.

No permitir a conejos o roedores (p.ej. chinchillas, hamsters, cobayas), caballos o rumiantes el acceso al agua o piensos que contengan lincomicina. La ingestión por estas especies puede resultar en efectos gastrointestinales severos.

No usar en gallinas ponedoras.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Se han encontrado casos de diarrea o heces blandas y/o inflamación de la región perianal en cerdos sanos al inicio del tratamiento. Los síntomas desaparecen entre 5 y 8 días sin interrupción del tratamiento.

También se observaron en raras ocasiones irritabilidad/excitación y erupción de piel/prurito.

Las reacciones alérgicas/de hipersensibilidad se dan en raras ocasiones, pero pueden ocurrir y requieren la suspensión del tratamiento con el medicamento veterinario. Debe implementarse un tratamiento sintomático.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000, incluyendo casos aislados).

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

## **7. ESPECIES DE DESTINO**

Porcino y pollos.

## **8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Administración en agua de bebida.

Las dosificaciones recomendadas son:

Porcino: 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina /kg/día, durante 7 días. Esto equivale a 15 mg de polvo/kg/día durante 7 días.

Pollos: 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomicina /kg/día, durante 7 días. Esto equivale a 75 mg de polvo/kg/día durante 7 días.

Debe iniciarse el tratamiento tan pronto como aparezcan los primeros síntomas.

Para la preparación del agua de bebida, la tasa de incorporación del producto veterinario en agua dependerá del peso de los animales y el consumo diario real de agua.

Para asegurar una dosificación correcta y evitar la infradosificación, se debe determinar con la mayor precisión posible el peso medio de los animales y el consumo diario de agua.

Durante el tratamiento la única fuente de agua potable debe ser el agua de bebida medicada. El agua medicada que no haya sido consumida en 24 horas debe retirarse cada día y sustituirse por una nueva solución.

En caso de enfermedad acompañada con una disminución significativa en la ingesta de agua, puede que tenga que ser iniciado un tratamiento parenteral.

Use las siguientes indicaciones como base para el cálculo preciso de la tasa de incorporación del medicamento veterinario en el agua de bebida.

#### Porcino:

Para determinar el volumen de disolución (en litros de agua de bebida) requerido para 150 g de medicamento veterinario, use la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen (L) para 150 g de medicamento veterinario} = \frac{10.000 \times [\text{consumo diario de agua por animal (L)}]}{\text{Peso medio de un cerdo (kg)}}$$

150 g de medicamento veterinario se corresponde con una dosis para 10.000 kg de peso por día en cerdos.

A título indicativo, la ingesta estándar de agua varía alrededor de 0,15 L / kg de peso / día. La siguiente tabla muestra el volumen de agua que se utilizará para la disolución de 150 g del medicamento veterinario.

Consumo de agua	150 g de polvo = 100 g de actividad de antibiótico deben disolverse en...
0,1 L/kg peso/día	1.000 L de agua de bebida
0,15 L/kg peso/día	1.500 L de agua de bebida
0,2 L/kg peso/día	2.000 L de agua de bebida
0,25 L/kg peso/día	2.500 L de agua de bebida

#### Pollos:

Para determinar el volumen de disolución (en litros de agua de bebida) requerido para 150 g de medicamento veterinario, use la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen (L) para 150 g de producto veterinario} = \frac{2.000 \times [\text{consumo diario de agua por ave (L)}]}{\text{Peso medio de un ave (kg)}}$$

150 g del medicamento veterinario corresponde a una dosis para 2.000 kg de peso por día.

## **9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN**

Este polvo es solo para administración en agua de bebida y debe disolverse antes de su administración. El agua de bebida medicada debe ser la única fuente de agua de bebida durante el tratamiento. El agua medicada debe ser retirada cada día y reemplazada por una nueva solución.

Debe evitarse el uso repetido o prolongado mediante la mejora en las prácticas de desinfección y manejo en la granja.

La buena práctica clínica requiere basar el tratamiento en los ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas de los animales enfermos. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes y disminuir la eficacia del tratamiento como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas.

Si no se observa mejoría después de 5 días, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

## 10. TIEMPO DE ESPERA

### Porcino:

Carne: cero días

### Pollos:

Carne: 5 días

No debe usarse en aves que producen huevos para consumo humano, incluidos los pollitos de reemplazo que estén destinados a la producción de huevos para el consumo humano.

Los animales no deben ser sacrificados, durante el tratamiento, para el consumo humano.

## 11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar en lugar seco.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en el frasco o en la bolsa. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Período de validez después de su disolución según las instrucciones: 24 horas.

El agua medicada que no se consuma en 24 horas, debe desecharse.

## 12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

### Advertencias especiales para cada especie de destino:

La resistencia a la lincomicina en *B. hyodysenteriae* está muy extendida y puede llevar al fracaso del tratamiento clínico.

La buena práctica clínica requiere basar el tratamiento en los ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas de los animales enfermos. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes y disminuir la eficacia del tratamiento como consecuencia de la aparición de resistencias cruzadas. Una parte significativa de las cepas de *E. coli*, muestran altos valores de CMI (concentración mínima inhibitoria) frente a la combinación lincospectina-espectinomicina y pueden ser clínicamente resistentes, aunque no está definido el punto de corte.

Debido a las limitaciones técnicas es difícil de probar *in vitro* la sensibilidad de *L. intracellularis* y los datos sobre el estado de resistencia a la lincomicina-espectinomicina en esas especies son inexistentes.

### Precauciones especiales para su uso en animales:

La administración oral de preparados que contienen lincomicina solo está indicada en cerdos y pollos. No permita el acceso al agua medicada de otros animales. La lincomicina puede conducir a severos trastornos gastrointestinales en otras especies animales.

Debe evitarse el uso repetido o prolongado mediante la mejora en las prácticas de desinfección y manejo en la granja.

Si no se observa mejoría después de 5 días, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

Los animales enfermos tienen la capacidad de ingesta reducida y un patrón de consumo de agua alterado y por lo tanto, los animales gravemente afectados, pueden requerir un tratamiento parenteral.

Este polvo es solo para administración en agua de bebida y debe disolverse en el agua y no puede ser utilizado de otra forma.

Precauciones especiales que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Las personas con hipersensibilidad conocida a lincomicina, espectinomicina o harina de soja deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Se debe tener cuidado de no levantar e inhalar el polvo. Evitar el contacto con la piel y los ojos.

Usar un equipo de protección personal aprobado, consistente en máscaras antipolvo (un respirador desechable de media máscara conforme a la norma europea EN 149 o bien un respirador no desechable conforme a la norma europea EN 140 con un filtro EN 143), guantes y gafas de seguridad al manipular el medicamento veterinario.

Lavar las manos y piel expuesta con agua y jabón inmediatamente después del uso.

Si después de la exposición aparecen síntomas tales como erupción cutánea o irritación ocular persistente, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Gestación y lactancia:

Porcino

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia.

Los estudios de laboratorio efectuados en perros y ratas no han demostrado efectos reproductivos, fetotóxicos o teratogénicos para la lincomicina o la espectinomicina.

La lincomicina se excreta en la leche.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo- efectuada por el veterinario responsable.

Puesta:

Pollos

No usar en aves durante la puesta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

En general, debe evitarse la mezcla con otros medicamentos.

La combinación de lincosamidas y macrólidos es antagónica debido a la unión competitiva por el sitio de unión. La combinación con anestésicos puede tener como consecuencia el bloqueo neuromuscular.

No administrar con caolín o pectina, ya que impiden la absorción de la lincomicina. Si la co-administración es obligatoria, respetar un margen de dos horas entre tomas.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

En caso de sobredosis en cerdos, se puede observar un cambio en la consistencia de las heces (heces blandas y/o diarrea).

En pollos tratados con varias veces la dosis recomendada, se observó la ampliación del ciego y contenido anormal del ciego.

En caso de sobredosis accidental, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la dosis recomendada.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

### 13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

### 14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

*Para completar a nivel nacional*

### 15. INFORMACIÓN ADICIONAL

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Lincomicina

La lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas derivado de *Streptomyces lincolnensis* que inhibe la síntesis de proteínas. La lincomicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano cerca del centro de transferencia peptídico e interfiere con el proceso de alargamiento de la cadena peptídica mediante la inhibición de la formación de la subunidad 50S y estimulando la disociación péptido-ARNribosomal.

La lincomicina es activa frente a bacterias Gram-positivas, algunas bacterias Gram-negativas anaerobias (tales como *Brachyspira hyodysenteriae*) y mycoplasmas. Tiene poca o ninguna acción frente a las bacterias Gram-negativas tales como *Escherichia coli*.

Mientras que las lincosamidas se consideran generalmente agentes bacteriostáticos, la actividad depende de la sensibilidad del organismo y la concentración del antibiótico. La lincomicina puede ser tanto bactericida como bacteriostática.

La resistencia a la lincomicina frecuentemente es conferida por factores plasmídicos (genes *erm*) que codifican para metilasas modificando el sitio de unión ribosómico y frecuentemente conduce a una resistencia cruzada a otros antimicrobianos del grupo de MLSb.

Sin embargo, el mecanismo más frecuente en *B. hyodysenteriae* y mycoplasmas es la alteración del sitio de unión a través de eventos mutacionales (resistencia cromosómica). También se ha descrito la resistencia a la lincomicina mediada por bombas de flujo o mediante la inactivación de enzimas. A menudo existe una resistencia cruzada completa entre la lincomicina y la clindamicina.

La resistencia a la lincomicina se puede desarrollar en *B. hyodysenteriae* y la mayoría de los aislamientos estudiados muestran disminución de la susceptibilidad *in vitro*.

##### Espectinomicina

La espectinomicina es un antibiótico del grupo de los aminociclitolos derivado de *Streptomyces spectabilis*, con actividad bacteriostática y activo frente a *Mycoplasma* spp. y frente a algunas bacterias Gram-negativas tales como *E. coli*.

El mecanismo por el cual la espectinomicina administrada por vía oral actúa sobre los agentes patógenos a nivel sistémico, a pesar de su escasa absorción, no se conoce completamente y podría depender en parte de los efectos indirectos en la flora intestinal o de los efectos del metabolito(s).

En muchas bacterias entéricas (tales como *E. coli*) es frecuente el desarrollo de resistencias a espectinomicina por mutación cromosómica. La resistencia mediada por plásmidos es menos común. Las cepas con resistencia cromosómica no muestran resistencia cruzada con aminoglucósidos.

En *E. coli* y *Salmonella* spp la distribución de CMI parece ser bimodal, con un número significativo de cepas que muestran valores altos, esto podría corresponder en parte a la resistencia natural (intrínseca). Los estudios *in vitro*, así como los datos de eficacia clínica muestran que la combinación lincomicina-espectinomicina es activa frente a *Lawsonia intracellularis*.

Debido a las limitaciones técnicas es difícil probar *in vitro* la susceptibilidad de *L. intracellularis* y los datos sobre el estado de la resistencia en esta especie son insuficientes.

## **Particularidades farmacocinéticas**

### Lincomicina

En cerdos, la lincomicina se absorbe rápidamente tras la administración oral. Una única administración oral de lincomicina hidrocloreto, a dosis de aproximadamente 22,55 y 100 mg/kg de peso en cerdos, dio como resultado niveles séricos de lincomicina relacionados con la dosis, detectados durante 24-36 horas después de la administración.

Se observaron niveles séricos máximos a las 4 horas después de la dosificación. Se observaron resultados similares después de dosis orales únicas de 4,4 y 11,0 mg/kg de peso en cerdos.

Los niveles fueron detectables durante 12 a 16 horas, con niveles de concentración máxima a las 4 horas. Para determinar la biodisponibilidad, se administró a cerdos una dosis oral única de 10 mg/kg.

Se encontró que la absorción oral de lincomicina era de  $53\% \pm 19\%$ .

La administración repetida a cerdos de dosis orales diarias de 22 mg de lincomicina/kg de peso durante 3 días no indicó ninguna acumulación de lincomicina, con niveles séricos de antibióticos no detectables 24 horas después de la administración.

Los estudios farmacocinéticos de lincomicina en cerdos muestran que la lincomicina es biodisponible cuando se administra por vía intravenosa, intramuscular o por vía oral. El promedio de la vida media de eliminación de todas las vías de administración es de 2,82 horas en cerdos.

En pollos tratados con “ *nombre del producto (para completar a nivel nacional)* » en el agua de bebida a la dosis de 50 mg/kg de peso de actividad total (en una proporción de 1:2 lincomicina:espectinomicina) durante siete días consecutivos. La C<sub>max</sub> después de la primera toma de agua medicada se calculó en 0,0631 µg/ml. La C<sub>max</sub> se dio a las 4 horas después de la introducción del agua medicada.

### Espectinomicina

Estudios realizados en varias especies animales han demostrado que la espectinomicina experimenta una absorción limitada desde el intestino (menos de 4-7%) tras la administración oral. La espectinomicina muestra una baja afinidad de unión a proteínas y es poco liposoluble.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Pueden solicitar más información sobre este medicamento veterinario dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.