

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 de la UE/EEE	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie de destino	Vía de Administración
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride)	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos, aves (pollos de engorde)	Vía oral (administración en agua de bebida)
Dinamarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos	Vía oral (administración en agua de bebida)
Francia	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos, pollos	Vía oral (administración en agua de bebida)
Alemania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycin hydrochloride	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos	Vía oral (administración en agua de bebida)
Hungría	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos, pollos	Vía oral (administración en agua de bebida)
Irlanda	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycin hydrochloride	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos	Vía oral (administración en agua de bebida)
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride)	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos, pollos	Vía oral (administración en agua de bebida)

Estado Miembro de la UE/EEE	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie de destino	Vía de Administración
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycin	400 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Cerdos	Vía oral (administración en agua de bebida)

Anexo II

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

Resumen global de la evaluación científica de Lincocin y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Lincocin es un polvo para solución oral que contiene 400 mg de lincomicina por gramo de producto. El principio activo lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas producido por *Streptomyces lincolnensis*. Es bacteriostático y principalmente activo contra bacterias grampositivas, (aerobias y anaerobias), bacterias anaeróbicas gramnegativas y frente a micoplasmas.

El 5 de julio de 2016, la Comisión Europea envió una notificación de procedimiento de arbitraje, de conformidad con el Artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, a la Agencia Europea de Medicamentos en relación con Lincocin y sus denominaciones asociadas. La Comisión Europea remitió el asunto debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros (UE/EEE) que dieron lugar a discrepancias en la información sobre el producto de Lincocin y denominaciones asociadas (en adelante, Lincocin).

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

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

2. Análisis de los datos disponibles

Porcino

El porcino ya era una especie de destino autorizada para todos los productos afectados por este procedimiento de arbitraje. En relación con la indicación para el tratamiento y la metafilaxis de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* y/u otras bacterias sensibles a la lincomicina, el titular de la autorización de comercialización presentó datos sobre la concentración inhibidora mínima (CIM) obtenidos en diferentes estudios (incluidos los recientes estudios privados realizados en 2016), ensayos clínicos y estudios a partir de la bibliografía científica. Por lo que se refiere a los datos de sensibilidad *in vitro*, aunque no existe una metodología normalizada para la determinación de la CIM de los antibióticos frente a *B. hyodysenteriae*, era evidente que la mayoría de las cepas no correspondían a la población natural aparente. Los datos clínicos presentados indicaban que Lincocin era eficaz para el tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*; no obstante, los estudios en cuestión se llevaron a cabo durante el periodo comprendido entre 1977 y 1993 y en la mayoría de ellos no se determinó la CIM de las cepas aisladas. Por consiguiente, el alto grado de resistencia *in vitro* en *B. hyodysenteriae* constituye una gran incertidumbre en cuanto a la eficacia clínica de Lincocin. Además, en un reciente procedimiento de arbitraje conforme al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para todos los medicamentos veterinarios que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina para administración oral a cerdos o pollos (EMA/V/A/110)¹, el CVMP concluyó que las indicaciones relativas a la

¹ CVMP opinion for a referral procedure (EMA/V/A/110) under Article 35 of Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products containing a combination of lincomycin and spectinomycin to be administered orally to pigs and/or poultry – [link](#)

disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* no contaban con suficiente respaldo y debían eliminarse de la información sobre el producto. Dado que las conclusiones del procedimiento de arbitraje antes mencionado (EMA/V/A/110) se pueden extrapolar al procedimiento actual, el CVMP concluyó que esta indicación también debe eliminarse de la información sobre el producto de Lincocin.

En apoyo de la indicación para el tratamiento y la metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de sensibilidad *in vitro*, incluido un reciente estudio por cuenta propia, y datos clínicos, incluidos estudios de campo.

Cabe destacar que no se dispone de procedimientos normalizados para el análisis de la CIM de los antimicrobianos frente a micoplasmas y que no existen valores críticos clínicos, lo que ha dificultado la comparación de los resultados de los diferentes estudios. No obstante, basándose en los datos de CIM presentados, incluidos el estudio realizado por el titular de la autorización de comercialización en 2016, se podría afirmar que el patrón de sensibilidad de *M. hyopneumoniae* a la lincomicina no ha cambiado de forma significativa durante los últimos 20–25 años.

Con respecto a los datos clínicos, algunos de los estudios presentados por el titular de la autorización de comercialización se llevaron a cabo con una formulación de lincomicina administrada en el alimento. La bioequivalencia entre el polvo soluble y la premezcla se investigó en dos estudios, pero no pudo demostrarse formalmente. Sin embargo, dado que los parámetros farmacocinéticos eran mayores tras la administración del polvo soluble y que se admite en general que las formulaciones en polvo soluble tienen más probabilidades de lograr una mejor biodisponibilidad del principio activo en comparación con las formulaciones administradas en el alimento, el CVMP aceptó que los resultados clínicos relativos a la premezcla podían extrapolarse al polvo soluble. Se consideró que algunos de los estudios en los que la lincomicina se administró en el alimento demostraron el efecto terapéutico y/o metafiláctico de la lincomicina frente a la neumonía enzoótica. Las dosis utilizadas en estos estudios estuvieron en consonancia con la dosis propuesta de 10 mg/kg de peso corporal. El titular de la autorización de comercialización también presentó datos adicionales de un estudio que investigó la eficacia de la lincomicina en polvo soluble, administrada en el agua administrada a los cerdos de una explotación con problemas conocidos de neumonía enzoótica. En general, teniendo en cuenta el ámbito del procedimiento, el CVMP consideró que la indicación «Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*» estaba debidamente justificada.

Además, el CVMP consideró que era necesario añadir la siguiente advertencia en la sección 4.4 «Advertencias especiales para cada especie de destino» de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP):

«La sensibilidad de *Mycoplasma hyopneumoniae* a los antimicrobianos es difícil de analizar *in vitro* debido a las limitaciones técnicas. Además, no se dispone de valores críticos clínicos para *M. hyopneumoniae* ni para *C. perfringens*. En la medida de lo posible, el tratamiento debería basarse en la información epidemiológica local (regional, en la explotación) relativa a la respuesta de la neumonía enzoótica/enteritis necrótica al tratamiento con lincomicina.»

La pauta posológica para la indicación no se modificó y se mantuvo en 10 mg de lincomicina/kg de peso corporal al día durante 21 días consecutivos. Con todo, se modificó la sección 4.9 Posología y vía de administración de la ficha técnica con la finalidad, sobre todo, de mejorar la claridad.

En lo que se refiere al tiempo de espera, el titular de la autorización de comercialización presentó un estudio sobre reducción de residuos en cerdos satisfactorio. El número de animales (18 machos castrados y 18 hembras) incluidos en el estudio y sus pesos (entre 36,1 y 71 kg) eran adecuados. La posología utilizada (aproximadamente 10 mg de lincomicina/kg peso corporal al día administrados en el agua de bebida) era representativa de la cantidad máxima de lincomicina

recomendada para el producto. Los momentos de sacrificio (0 horas después de 3 días de medicación y 0, 6, 12 y 24 horas después de 21 días de medicación) estuvieron bien distribuidos y respaldan el tiempo de espera propuesto de cero días. La descripción y la validación del método analítico de CG/EM se consideraron aceptables.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio y los cálculos realizados por el CVMP, se concluyó que un tiempo de espera de cero días para la carne y las vísceras de porcino podría no ser seguro para los consumidores, ya que el primer punto temporal en el que todas las muestras estuvieron por debajo de su respectivo límite máximo de residuos (LMR) fue de 12 horas. Por tanto, se recomendó un tiempo de espera de 1 día para la carne y las vísceras de porcino, ya que este periodo proporciona un margen de seguridad suficiente.

Pollos

Los pollos fueron autorizados como especie de destino en Bélgica, Francia, Hungría y Polonia.

En apoyo de la indicación armonizada propuesta para el tratamiento y la metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de sensibilidad *in vitro*, incluido un reciente estudio por cuenta propia de 2016, estudios clínicos y datos de la bibliografía científica.

Los datos *in vitro* procedentes de la bibliografía publicada y del propio estudio del titular de la autorización de comercialización indicaron que la distribución de las CIM de lincomicina era amplia y no unimodal. Por ejemplo, los resultados del estudio realizado por el titular de la autorización de comercialización en 2016 con 92 cepas europeas mostró un intervalo de CIM de 0,5 µg/ml a >256 µg/ml y una distribución trimodal de las CIM de lincomicina frente a *C. perfringens* (máximos a 1 µg/ml, 8 µg/ml y >256 µg/ml); la mayoría de las cepas no estaban dentro de la población natural aparente. Esto es similar a lo que se observó en la mayoría de los estudios anteriores. Se llegó a la conclusión de que el patrón de sensibilidad de *C. perfringens* a la lincomicina no ha cambiado de forma significativa en los últimos 25 años. No obstante, no se obtuvieron pruebas definitivas de que las cepas de *C. perfringens* con CIM elevadas pudieran presentar resistencia clínica. De hecho, había indicios, si bien procedentes de un modelo de infección subclínica, de que los valores de CIM superiores a los de la población natural aparente no se correlacionan necesariamente con una falta de eficacia clínica de la lincomicina (Lanckriet *et al.*, 2010)². Podría darse el caso de que las concentraciones intestinales locales de lincomicina superasen la CIM de las cepas no naturales.

Un estudio de ajuste de dosis investigó el efecto terapéutico de diversos niveles de lincomicina administrada en el agua de bebida sobre la enteritis necrótica en pollos de engorde en condiciones naturales simuladas. Se calculó que una concentración de 16,9 mg/l era la dosis mínima que lograría el efecto máximo, lo que corresponde a una dosis calculada de 3,9 mg/kg de peso corporal. La dosis de 3,9 mg/kg de peso corporal se investigó en otros dos ensayos de diseño similares, en condiciones naturales simuladas. En estos dos estudios se incluyeron 1 116 aves que se dividieron en dos grupos: tratamiento y control negativo. En ambos estudios se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre las aves tratadas con lincomicina (0 % y 0,7 %, respectivamente) y los controles negativos (14 % y 7,5 %, respectivamente). Aunque los estudios se llevaron a cabo en EE.UU. en la década de 1980 y no se conocen las CIM de las cepas responsables de la enteritis necrótica en los dos estudios, el titular de la autorización de comercialización ha determinado las CIM de cepas de *C. perfringens* obtenidas de pollos en EE.UU. en los años noventa. Tras la comparación de cepas de la UE más recientes (2011–2016), las distribuciones de las CIM son similares, trimodales con diferencias en los valores máximos de una dilución al doble como mucho. Por tanto, se considera que estos datos confirman que los resultados

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

de los estudios mencionados que se realizaron en EE.UU. en la década de 1980 se pueden extrapolar a la situación actual en la UE.

En conclusión, teniendo en cuenta que el patrón de sensibilidad de *C. perfringens* a la lincomicina no ha variado significativamente en los últimos 25 años, que no existe una clara correlación entre las CIM y la eficacia clínica y en el contexto del procedimiento, el CVMP consideró que la indicación está debidamente justificada, por lo que se pueden mantener los pollos como especie de destino.

En el caso de los pollos, la dosis autorizada actualmente y la propuesta armonizada consisten en administrar 3-6 mg de lincomicina por kg de peso corporal al día durante 7 días consecutivos. Esto parecía estar en consonancia con la posología evaluada en los estudios presentados; no obstante, se consideró que este intervalo en el que se duplica la dosis era ambiguo a falta de una directriz clara para el usuario final que especificara cuándo administrar el producto en la dosis del límite superior o del límite inferior del intervalo. Se consideró preferible un único nivel de dosis (óptima); basándose en los datos disponibles y teniendo en cuenta la variabilidad del consumo de agua y, por tanto, de la dosis ingerida por los animales tratados, se propuso una dosis de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 7 días. Este nivel supera la dosis mínima eficaz (3,9 mg/kg) establecida en este estudio de evaluación de la dosis y estaba dentro del intervalo evaluado en los estudios de confirmación de la dosis y seguridad en los animales de destino. El CVMP admitió las dificultades para determinar una única dosis y reconoció que, si bien se había seleccionado de forma hasta cierto punto arbitraria, la propuesta de una dosis de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 7 días era aceptable. La dosis mínima eficaz parecería consistir en aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal y la elección de esta dosis daría lugar a un índice terapéutico máximo. Sin embargo, dada la variabilidad en la cantidad de principio activo consumida debido a la administración con el agua de bebida y dado el buen perfil de seguridad de la lincomicina, se consideró que era justificable una dosis mayor que la dosis mínima eficaz.

Además, se modificó considerablemente la sección 4.9 Posología y vía de administración de la ficha técnica con la intención fundamental de mejorar la claridad.

En cuanto a la determinación del tiempo de espera, no se han realizado estudios de reducción de residuos con Lincocin en pollos utilizando un método de análisis moderno (HPLC). Se dispone de estudios anteriores, en los que se utilizaron métodos microbiológicos, que indican que un tiempo de espera de cero días podría ser adecuado; no obstante, no se consideró que estos estudios se hubieran realizado conforme a las normas actuales.

Se presentó un estudio de reducción de residuos actualizado con un polvo soluble que contenía una combinación de lincomicina y espectinomina, y la dosis de lincomicina que se administró fue entre 3 y 5 veces mayor que la dosis recomendada de Lincocin. Se midieron los niveles de residuos tisulares en muestras combinadas de 4 aves 0, 2 y 7 días después del final del tratamiento. A los 2 días de la conclusión del tratamiento, los residuos en el hígado, el riñón y el músculo estaban por debajo de los LMR. Una muestra muscular combinada de las tres presentaba residuos ligeramente superiores al LMR (57 µg/kg frente a 50 µg/kg). Basándose en el patrón de eliminación observado, se demostró que un tiempo de espera de 5 días era adecuado para el producto combinado.

El CVMP señaló que hubiera sido preferible un estudio de reducción de residuos utilizando Lincocin en sí (o un producto bioequivalente). No obstante, a la vista de que la dosis de lincomicina administrada en el estudio presentado fue varias veces mayor que la dosis recomendada de Lincocin y de que la duración del tratamiento fue similar, se consideró que el estudio disponible proporciona un resultado bastante conservador, aun cuando no se abordó la posibilidad de que existieran interacciones farmacocinéticas entre la lincomicina y la espectinomina. Por este motivo, pudo ser aceptado el estudio anterior para la determinación del tiempo de espera para la carne y las vísceras de pollo con Lincocin.

Por tanto, se consideró que el tiempo de espera propuesto de 5 días se puede considerar seguro para la posología recomendada de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal al día durante 7 días. Además, otros estudios anteriores realizados con Lincocin en pollos, y en los que se utilizó un método microbiológico para medir los residuos, ofrecen una mayor garantía de que un tiempo de espera de 5 días es seguro para los consumidores.

En cuanto a las gallinas ponedoras, no hay datos que respalden un tiempo de espera para los huevos; por tanto, no se debe autorizar el uso del producto en gallinas ponedoras productoras de huevos para consumo humano.

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 obtener la armonización dentro de la UE de las condiciones de autorización del producto Lincocin y denominaciones asociadas. El procedimiento de arbitraje lleva a la plena armonización de la información sobre el producto. Esta evaluación se centra en cuestiones relacionadas con la armonización que pueden modificar la relación riesgo/beneficio.

Lincocin es un polvo para solución oral que contiene 400 mg de lincomicina por gramo de producto. El principio activo lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas producido por *Streptomyces lincolnensis*. Es bacteriostático y primordialmente activo frente a bacterias grampositivas, (aerobias y anaerobias) y gramnegativas y frente a micoplasmas.

Evaluación del beneficio

Las siguientes indicaciones de Lincocin y denominaciones asociadas se pueden apoyar basándose en los datos aportados:

Porcino:

Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Pollos:

Tratamiento y metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*.

Porcino

En apoyo a la indicación para el tratamiento y la metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de sensibilidad *in vitro*, incluido un reciente estudio por cuenta propia, y datos clínicos, incluidos estudios de campo.

Pese a la falta de procedimientos normalizados para el análisis de la CIM de los antimicrobianos frente a micoplasmas, así como de valores críticos clínicos, a partir de los datos de CIM presentados fue posible concluir que el patrón de sensibilidad de *M. hyopneumoniae* a la lincomicina no se ha modificado de manera significativa en los últimos 20–25 años.

Los datos clínicos aportados demostraron que Lincocin era eficaz en el tratamiento y en la metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* cuando se administra en dosis de 10 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 21 días consecutivos.

La relación riesgo/beneficio por lo que se refiere al uso de Lincocin frente a la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* se considera negativa debido al desarrollo de resistencia adquirida y

a la gran incertidumbre acerca de su impacto en cuanto a la eficacia *in vivo*. La indicación frente a la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* no se pudo mantener y fue eliminada.

Pollos

En apoyo de la indicación armonizada propuesta para el tratamiento y la metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*, el titular de la autorización de comercialización presentó datos de sensibilidad *in vitro*, incluido un reciente estudio por cuenta propia de 2016, estudios clínicos y datos de la bibliografía científica.

Los datos *in vitro* procedentes de la bibliografía publicada y del propio estudio del titular de la autorización de comercialización indicaron que las CIM de lincomicina presentaban una distribución amplia y no eran unimodales. Se llegó a la conclusión de que el patrón de sensibilidad de *C. perfringens* a la lincomicina no ha variado significativamente en los últimos 25 años. No obstante, no se obtuvieron pruebas definitivas de que las cepas de *C. perfringens* con CIM elevadas pudieran presentar resistencia clínica.

Los datos clínicos aportados demostraron que Lincocin era eficaz en el tratamiento y la metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *C. perfringens* en una dosis de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 7 días consecutivos.

Evaluación del riesgo

Dado que los regímenes posológicos recomendados por el CVMP no se han incrementado ni se han ampliado las indicaciones con respecto a las aprobadas en la mayoría de las fichas técnicas, la evaluación de la seguridad en las especies de destino y seguridad para los usuarios no presenta nuevos aspectos. Las advertencias y precauciones armonizadas propuestas en la información sobre el producto se consideraron adecuadas para garantizar la seguridad del producto a los usuarios.

A tenor de los resultados del estudio de reducción de residuos presentado y de los cálculos realizados por el CVMP, se recomendó un tiempo de espera de 1 día.

Basándose en la documentación presentada, el tiempo de espera de 5 días para la carne y las vísceras de pollo se consideró seguro para los consumidores. Al no disponerse de datos que respalden un tiempo de espera en las gallinas ponedoras, no se debe autorizar el uso del producto en gallinas ponedoras productoras de huevos para consumo humano.

En este procedimiento de arbitraje no se ha estudiado el posible riesgo para el medio ambiente. Sin embargo, como no se han ampliado los regímenes posológicos ni las indicaciones, no existe un aumento de la exposición del medio ambiente al principio activo.

Los riesgos asociados al uso de Lincocin y denominaciones asociadas son los que se atribuyen en general a los antimicrobianos que se utilizan en animales destinados a la producción de alimentos, es decir, desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en las bacterias diana, diseminación de bacterias resistentes/factores de resistencia, etc.

Aunque estos riesgos no se han evaluado de manera inequívoca, la posibilidad de que repercutan en la salud humana a través de resistencia cruzada a la clindamicina y otras sustancias del grupo de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas es real. Las bacterias animales y humanas comparten los mismos factores 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. Los antimicrobianos del grupo de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas fueron designados

por la OMS (2017)³ medicamentos de importancia crítica para el tratamiento de determinadas infecciones zoonóticas en el ser humano (como infecciones por *Campylobacter*).

Medidas de gestión o mitigación de riesgos

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

- Restringir las indicaciones a aquellas sustentadas adecuadamente por datos sobre eficacia;
- 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 destino, 4.5 (i) Precauciones especiales para su uso en animales y 5.1 Propiedades farmacodinámicas de la ficha técnica.
- La ficha técnica armonizada revisada de Lincocin contiene la información necesaria para garantizar un uso seguro y eficaz del producto.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Se ha comprobado que Lincocin es eficaz para el tratamiento y la metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* en porcino.

También se ha demostrado que Lincocin es eficaz en el tratamiento y la metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *C. perfringens* en pollos.

Los riesgos para los usuarios se consideraron bajos y en la información sobre el producto se incluye información adecuada para garantizar la seguridad para el usuario.

Se han fijado tiempos de espera satisfactorios para garantizar la seguridad de los consumidores.

Tras considerar los motivos del procedimiento de arbitraje y los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, el CVMP concluyó que la relación riesgo/beneficio del producto sigue siendo positiva para su uso en cerdos y en pollos, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto.

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

Considerando lo siguiente:

- 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 el titular 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 Lincocin y denominaciones asociadas indicadas en el Anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluye en el Anexo III.

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

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

Lincocin 400 mg/g polvo para administración en agua de bebida.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancias activas:

Lincomicina (como hidrocloreto de lincomicina) 400 mg/g

Excipientes:

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino y pollos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino

Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del tratamiento metafiláctico.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del tratamiento metafiláctico.

4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No administrar, y no permitir el acceso a agua que contenga lincomicina a conejos, hámsteres, cobayas, chinchillas, caballos y rumiantes ya que esto podría ocasionar efectos gastrointestinales severos.

No usar en casos de resistencias a lincosamidas.

No usar en casos de disfunción hepática.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

El consumo de agua de bebida medicada puede verse afectado por la gravedad de la enfermedad. En caso de consumo de agua insuficiente, los cerdos deben ser tratados por vía parenteral.

La susceptibilidad de *Mycoplasma hyopneumoniae* frente a los agentes antimicrobianos es difícil de probar *in vitro* debido a limitaciones técnicas. Además, no hay puntos de corte clínicos tanto para *M. hyopneumoniae* como para *C. perfringens*. Siempre que sea posible, el uso del antimicrobiano debe

basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) relativa a la respuesta de la neumonía enzoótica/enteritis necrótica al tratamiento con lincomicina.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento veterinario debe basarse, preferiblemente, en la identificación del patógeno y en pruebas de sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso y aisladas de los animales enfermos. No obstante, véase también el texto en la sección 4.4. Deberán también tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre antimicrobianos, tanto nacionales como regionales, al utilizar este medicamento veterinario.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en las indicaciones de la Ficha Técnica puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la lincomicina y disminuir la eficacia del tratamiento con otras lincosamidas, macrólidos y estreptogramina B, como consecuencia de la aparición potencial de resistencias cruzadas.

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

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

Este medicamento contiene lincomicina y lactosa monohidrato, cualquiera de los cuales puede causar reacciones alérgicas en algunas personas. Las personas con hipersensibilidad conocida a la lincomicina o a cualquier otra lincosamida, o a lactosa monohidrato, 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 individual 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 y mezclar el medicamento veterinario.

Si aparecen síntomas respiratorios después de la exposición, consulte con un médico y muéstrole esta advertencia.

En caso de exposición accidental a la piel, los ojos o las membranas mucosas, lavar la zona afectada con abundante agua. Si después de la exposición aparecen síntomas como erupción cutánea o irritación ocular persistente, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

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

No coma, beba o fume mientras maneja el medicamento.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En raras ocasiones, los cerdos que ingieren agua medicada con lincomicina pueden desarrollar diarrea / heces blandas y / o hinchazón anal leve dentro de los 2 primeros días después del inicio del tratamiento. En raras ocasiones, algunos cerdos pueden mostrar enrojecimiento de la piel y un comportamiento irritable leve. Estas condiciones, normalmente, remiten en 5-8 días sin interrumpir el tratamiento con lincomicina. Las reacciones alérgicas/de hipersensibilidad se dan en raras ocasiones.

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

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

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas no han demostrado efectos teratogénicos, sin embargo se han reportado efectos tóxicos para el feto.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación, la lactancia o la puesta en las especies de destino.

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

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puede existir antagonismo entre la lincomicina y macrólidos tales como la eritromicina y otros antibióticos bactericidas; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante debido a la unión competitiva a nivel de la subunidad ribosomal 50S de la célula bacteriana.

La biodisponibilidad de la lincomicina puede disminuir en presencia de antiácidos gástricos o carbón activo, pectina o caolín.

La lincomicina puede potenciar los efectos neuromusculares de los anestésicos y relajantes musculares.

4.9 Posología y vía de administración

Administración en agua de bebida.

Posología y dosis recomendadas:

Para asegurar una dosificación correcta, debe determinarse el peso de los animales con la mayor precisión posible para evitar una dosis insuficiente.

El consumo de agua medicada depende de la situación fisiológica y clínica de los animales. Para asegurar una dosificación correcta, la concentración de lincomicina se ajustará teniendo en cuenta el consumo diario de agua.

El consumo de agua se debe monitorear frecuentemente.

Durante todo el período de tratamiento, el agua medicada debe ser la única fuente de agua de bebida para los animales.

Tras finalizar la administración del medicamento, se debe limpiar adecuadamente el sistema de suministro de agua para evitar la ingesta de cantidades sub-terapéuticas de la sustancia activa.

Dosificación:

Cerdos:

Neumonía enzoótica: 10 mg de lincomicina por kg de peso (correspondiente a 25 mg de medicamento por kg de peso) durante 21 días consecutivos.

Pollos:

Enteritis necrótica: 5 mg de lincomicina por kg de peso (correspondiente a 12,5 mg de medicamento por kg de peso) durante 7 días consecutivos.

La concentración a utilizar depende del peso medio y del consumo real de agua de los animales y se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{mg de medicamento por litro de agua de bebida} = \frac{\text{Dosis (mg medicamento/kg de peso vivo/día)} \times \text{peso vivo medio de animales a tratar (kg)}}{\text{Consumo diario medio de agua por animal (litro)}}$$

Si se usa el contenido del envase por partes, se recomienda la utilización de equipos de medida adecuadamente calibrados. Debe añadirse la cantidad diaria al agua de bebida de tal manera que toda la medicación sea consumida en el plazo de 24 horas. El agua de bebida medicada debe prepararse cada 24 horas. No debería estar disponible ninguna otra fuente de agua de bebida.

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

Una dosis superior a 10 mg de lincomicina por kg de peso puede causar diarrea y heces blandas en los cerdos.

En caso de sobredosis accidental, se debe parar el tratamiento y reiniciar al nivel de dosis recomendada.

No hay un antídoto específico, el tratamiento es sintomático.

4.11 Tiempo(s) de espera

Porcino:

Carne: 1 día.

Pollos:

Carne: 5 días.

Su uso no está autorizado en aves cuyos huevos se utilizan para el consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico. Lincosamidas.

Código ATC vet: QJ01FF02

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, derivada de *Streptomyces lincolnensis* que inhibe la síntesis de proteínas. La lincomicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano próximo al centro de transferencia peptídico e interfiere con el proceso de elongación de la cadena peptídica estimulando la disociación péptido-ARNribosomal.

La lincomicina es activa frente a algunas bacterias Gram-positivas (*Clostridium perfringens*) y micoplasmas (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

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 metilasas modificando el sitio de la unión ribosómica y frecuentemente conduce a una resistencia cruzada a otros antimicrobianos del grupo de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.

Sin embargo, el mecanismo más frecuente en micoplasmas es la alteración del sitio de unión a través de mutaciones (resistencia cromosómica). También se ha descrito la resistencia a la lincomicina

mediada por bombas de eflujo o mediante la inactivación de enzimas. A menudo existe una resistencia cruzada completa entre la lincomicina y la clindamicina.

5.2 Datos farmacocinéticos

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, resultó en niveles séricos de lincomicina proporcionales a 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 de peso.

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 en esta especie animal, no detectándose el antibiótico en suero a las 24 horas después de la administración.

Tras su absorción intestinal, la lincomicina se distribuye ampliamente a todos los tejidos, especialmente a los pulmones y a las cavidades articulares; el volumen de distribución es de aproximadamente 1 litro. La semivida de eliminación de la lincomicina es mayor de 3 horas. Aproximadamente el 50% de la lincomicina se metaboliza en el hígado. La lincomicina sufre circulación enterohepática. La lincomicina se elimina sin cambios o en forma de diversos metabolitos en la bilis y la orina. Se observan altas concentraciones de la forma activa en el intestino.

A los pollos se les administró lincomicina clorhidrato en el agua de bebida a razón de aproximadamente 34 mg/litro (5,1-6,6 mg/kg de peso) durante siete días. Los metabolitos comprendían más del 75% de los residuos totales en el hígado. La eliminación de la lincomicina no metabolizada fue más rápida (con una semivida $t_{1/2}$ de 5,8 horas) que la de los residuos totales. La lincomicina y un metabolito desconocido comprendían > 50% del residuo muscular a las cero horas. Durante el tratamiento, los productos de excreción contenían mayormente lincomicina no metabolizada (60-85%).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra
Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades principales

No mezclar con ningún otro medicamento veterinario.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 5 años.

Período de validez después de abierto el envase primario: uso inmediato.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 150 g o 1,5 kg de polvo para su uso en el agua de bebida con una tapa de polietileno de baja densidad (LDPE) precintada.

Formatos:

Frasco de 150 g

Frasco de 1,5 kg

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

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 completarse en la fase nacional.

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completarse en la fase nacional.

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

Para completarse en la fase nacional.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completarse en la fase nacional.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Condiciones de administración: Administración bajo control o supervisión del veterinario.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL ENVASE PRIMARIO

{Fracos conteniendo 150 g o 1,5 kg}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Lincocin 400 mg/g polvo para administración en agua de bebida
Lincomicina (como lincomicina hidrocloreuro)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

Cada g contiene 400 mg de lincomicina (como lincomicina hidrocloreuro)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

150 g
1,5 kg

5. ESPECIES DE DESTINO

Porcino y pollos

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

Lea el prospecto antes de usar.

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Tiempos de espera:

Porcino: Carne: 1 día.

Pollos: Carne: 5 días.

Su uso no está autorizado en aves cuyos huevos se utilizan para el consumo humano.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}: MMM/YY

Una vez abierto, uso inmediato.

Una vez diluido o reconstituido según las instrucciones: utilizar antes de 24 horas.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Ninguna.

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.

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 completarse en la fase nacional.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completarse en la fase nacional.

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN
--

Lote {número}

B. PROSPECTO

PROSPECTO:

Lincocin 400 mg/g polvo para administración en agua de bebida

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 completarse en la fase nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Para completarse en la fase nacional.

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Lincocin 400 mg/g polvo para administración en agua de bebida

Lincomicina

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Cada g contiene:

Lincomicina (como lincomicina hidrocloreto) 400 mg/g

Polvo blanco a blanquecino.

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Porcino

Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del tratamiento metafiláctico.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes del tratamiento metafiláctico.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No administrar y no permitir el acceso al agua que contenga lincomicina a conejos, hámsteres, cobayas, chinchillas, caballos y rumiantes ya que esto podría ocasionar efectos gastrointestinales severos.

No usar en casos de resistencias a lincosamidas.

No usar en casos de disfunción hepática.

6. REACCIONES ADVERSAS

En raras ocasiones, los cerdos que ingieren agua medicada con lincomicina pueden desarrollar diarrea / heces blandas y / o hinchazón anal leve dentro de los 2 primeros días después del inicio del

tratamiento. En raras ocasiones, algunos cerdos pueden mostrar enrojecimiento de la piel y un comportamiento irritable leve. Estas condiciones, normalmente, remiten en 5-8 días sin interrumpir el tratamiento con lincomicina. Las reacciones alérgicas/de hipersensibilidad se dan en raras ocasiones.

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

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

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Porcino y pollos.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Administración en agua de bebida.

Posología y dosis recomendadas:

Para asegurar una dosificación correcta, debe determinarse el peso de los animales con la mayor precisión posible para evitar una dosis insuficiente.

El consumo de agua medicada depende de la situación fisiológica y clínica de los animales. Para asegurar una dosificación correcta, la concentración de lincomicina se ajustará teniendo en cuenta el consumo diario de agua.

El consumo de agua se debe monitorear frecuentemente.

Durante todo el período de tratamiento, el agua medicada debe ser la única fuente de agua de bebida para los animales.

Tras finalizar la administración del medicamento, se debe limpiar adecuadamente el sistema de suministro de agua para evitar la ingesta de cantidades sub-terapéuticas de la sustancia activa.

Dosificación:

Cerdos:

Neumonía enzoótica: 10 mg de lincomicina por kg de peso (correspondiente a 25 mg de medicamento por kg de peso) durante 21 días consecutivos.

Pollos:

Enteritis necrótica: 5 mg de lincomicina por kg de peso (correspondiente a 12,5 mg de medicamento por kg de peso) durante 7 días consecutivos.

La concentración a utilizar depende del peso medio y del consumo real de agua de los animales y se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{mg de medicamento por litro de agua de bebida} = \frac{\text{Dosis (mg medicamento/kg de peso vivo/día)} \times \text{peso vivo medio de animales a tratar (kg)}}{\text{Consumo diario medio de agua por animal (litro)}}$$

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Si se usa el contenido del envase por partes, se recomienda la utilización de equipos de medida adecuadamente calibrados. Debe añadirse la cantidad diaria al agua de bebida de tal manera que toda la medicación sea consumida en el plazo de 24 horas. El agua de bebida medicada debe prepararse cada 24 horas. No debería estar disponible ninguna otra fuente de agua de bebida.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Porcino:

Carne: 1 día.

Pollos:

Carne: 5 días.

Su uso no está autorizado en aves cuyos huevos se utilizan para el consumo humano.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Período de validez después de abierto el envase: uso inmediato.

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

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

El consumo de agua de bebida medicada puede verse afectado por la gravedad de la enfermedad. En caso de consumo de agua insuficiente, los cerdos deben ser tratados por vía parenteral.

La sensibilidad de *Mycoplasma hyopneumoniae* frente a los agentes antimicrobianos es difícil de probar *in vitro* debido a limitaciones técnicas. Además, no hay puntos de corte clínicos tanto para *M. hyopneumoniae* como para *C. perfringens*. Siempre que sea posible, el uso del antimicrobiano debe basarse en la información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) relativa a la respuesta de la neumonía enzoótica/enteritis necrótica al tratamiento con lincomicina.

Precauciones especiales para su uso en animales:

El uso del medicamento veterinario debe basarse preferiblemente en la identificación del patógeno y en pruebas de sensibilidad de las diferentes cepas de las especies bacterianas habitualmente implicadas en el proceso infeccioso y aisladas de los animales enfermos. No obstante véase también el texto de Advertencias Especiales para Cada Especie de destino. Deberán también tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre antimicrobianos, tanto nacionales como regionales al utilizar este medicamento veterinario.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en las indicaciones de la Ficha Técnica puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la lincomicina y disminuir la eficacia del tratamiento con otras lincosamidas, macrólidos y estreptogramina B, como consecuencia de la aparición potencial de resistencias cruzadas.

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

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

Este medicamento contiene lincomicina y lactosa monohidrato, cualquiera de los cuales puede causar reacciones alérgicas en algunas personas. Las personas con hipersensibilidad conocida a la lincomicina o a cualquier otra lincosamida, o a lactosa monohidrato, 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 individual 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 y mezclar el medicamento veterinario.

Si aparecen síntomas respiratorios después de la exposición, consulte con un médico y muéstrole esta advertencia.

En caso de exposición accidental a la piel, los ojos o las membranas mucosas, lavar la zona afectada con abundante agua. Si después de la exposición aparecen síntomas como erupción cutánea o irritación ocular persistente, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

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

No coma, beba o fume mientras maneja el medicamento.

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas no han demostrado efectos teratogénicos, sin embargo se han reportado efectos tóxicos para el feto.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación, la lactancia o la puesta en las especies de destino.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Puede existir antagonismo entre la lincomicina y macrólidos tales como la eritromicina y otros antibióticos bactericidas; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante debido a la unión competitiva a nivel de la subunidad ribosomal 50S de la célula bacteriana.

La biodisponibilidad de la lincomicina puede disminuir en presencia de antiácidos gástricos o carbón activo, pectina o caolín.

La lincomicina puede potenciar los efectos neuromusculares de los anestésicos y relajantes musculares.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Una dosis superior a 10 mg de lincomicina por kg de peso puede causar diarrea y heces blandas en los cerdos.

En caso de sobredosis accidental, se debe parar el tratamiento y reiniciar al nivel de dosis recomendada.

No hay un antídoto específico, el tratamiento es sintomático.

Incompatibilidades:

No mezclar con ningún otro medicamento veterinario.

13. 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.

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

Para completarse en la fase nacional.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Propiedades farmacodinámicas

La lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, derivada de *Streptomyces lincolnensis* que inhibe la síntesis de proteínas. La lincomicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano próximo al centro de transferencia peptídico e interfiere con el proceso de elongación de la cadena peptídica estimulando la disociación péptido-ARNribosomal.

La lincomicina es activa frente a algunas bacterias Gram-positivas (*Clostridium perfringens*) y micoplasmas (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

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 metilasas modificando el sitio de la unión ribosómica y frecuentemente conduce a una resistencia cruzada a otros antimicrobianos del grupo de macrólidos, lincosamidas, estreptograminas. Sin embargo, el mecanismo más frecuente en micoplasmas es la alteración del sitio de unión a través de mutaciones (resistencia cromosómica). También se ha descrito la resistencia a la lincomicina mediada por bombas de eflujo o mediante la inactivación de enzimas. A menudo existe una resistencia cruzada completa entre la lincomicina y la clindamicina.

Datos farmacocinéticos

En cerdos, la lincomicina se absorbe rápidamente tras la administración oral. Una única administración oral de lincomicina hidrocloreuro, a dosis de aproximadamente 22, 55 y 100 mg/kg de peso en cerdos, resultó en niveles séricos de lincomicina proporcionales a 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 de peso.

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 en esta especie animal, no detectándose el antibiótico en suero a las 24 horas después de la administración.

Tras su absorción intestinal, la lincomicina se distribuye ampliamente a todos los tejidos, especialmente a los pulmones y a las cavidades articulares; el volumen de distribución es de aproximadamente 1 L. La semivida de eliminación de la lincomicina es mayor de 3 horas. Aproximadamente el 50% de la lincomicina se metaboliza en el hígado. La lincomicina sufre circulación enterohepática. La lincomicina se elimina sin cambios o en forma de diversos metabolitos en la bilis y la orina. Se observan altas concentraciones de la forma activa en el intestino.

A los pollos se les administró lincomicina clorhidrato en el agua de bebida a razón de aproximadamente 34 mg/litro (5,1-6,6 mg/kg de peso) durante siete días. Los metabolitos comprendían más del 75% de los residuos totales en el hígado. La eliminación de la lincomicina no metabolizada fue más rápida (con una semivida $t_{1/2}$ de 5.8 horas) que la de los residuos totales. La lincomicina y un metabolito desconocido comprendían > 50% del residuo muscular a las cero horas. Durante el tratamiento los excrementos contenían mayormente lincomicina no metabolizada (60-85%).

Formatos:

Frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 150 g o 1,5 kg de polvo para su uso en el agua de bebida con una tapa de polietileno de baja densidad (LDPE) precintada.

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.