

Allegato I

Elenco dei nomi commerciali, delle forme farmaceutiche, delle concentrazioni dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati Membri

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Concentrazione	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Belgio	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomicina (come lincomicina cloridrato)	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini, pollame (polli da carne)	Per uso orale (in acqua da bere)
Danimarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomicina cloridrato	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini	Orale
Francia	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomicina cloridrato	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini, polli	Orale
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomicina cloridrato	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Polvere per uso in acqua da bere	Suini	Orale
Ungheria	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomicina cloridrato	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini, polli	Uso in acqua da bere
Irlanda	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomicina cloridrato	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini	Orale in acqua da bere
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	Lincomicina (come lincomicina cloridrato)	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini, polli	Uso in acqua da bere

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Concentrazione	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomicina	400 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini	Uso in acqua da bere

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di Lincocin e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Lincocin è una polvere per soluzione orale contenente 400 mg di lincomicina per grammo. Il principio attivo lincomicina è un antibiotico appartenente al gruppo dei lincosamidi ed è prodotto dallo *Streptomyces lincolnensis*. È batteriostatico e principalmente attivo contro batteri Gram-positivi (sia aerobici che anaerobici), batteri anaerobici Gram-negativi e micoplasma.

Il 5 luglio 2016 la Commissione europea ha inviato una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, all'Agenzia europea per i medicinali relativamente a Lincocin e denominazioni associate. La Commissione europea ha deferito la questione a causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri (UE/SEE) con conseguenti discrepanze nelle informazioni sul medicinale relative a Lincocin e denominazioni associate (nel seguito Lincocin).

Le principali disarmonie contenute nelle informazioni sul medicinale esistenti riguardano:

- specie di destinazione;
- indicazioni;
- posologia;
- tempi di attesa.

2. Discussione dei dati disponibili

Suini

I suini erano già stati autorizzati come specie di destinazione per tutti i prodotti interessati dalla procedura di deferimento. In merito all'indicazione per il trattamento e la metafilassi di dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* e/o da altri batteri sensibili alla lincomicina, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati sulla concentrazione minima inibente (MIC) provenienti da diversi studi (inclusi recenti studi di proprietà riservata eseguiti nel 2016), studi clinici e studi tratti dalla letteratura scientifica. In riferimento ai dati sulla sensibilità *in vitro*, sebbene non esista una metodologia standardizzata per la determinazione della MIC per gli antibiotici contro *B. hyodysenteriae*, è risultato evidente che la maggior parte degli isolati non rientra nella popolazione chiaramente non mutata. I dati clinici forniti indicavano che Lincocin era efficace per il trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae*; tuttavia, gli studi in questione erano stati condotti nel periodo 1977-1993 e, nella maggior parte degli studi clinici presentati, le MIC degli isolati non erano state determinate. Pertanto, l'elevato livello di resistenza *in vitro* nella *B. hyodysenteriae* rappresenta un'importante incertezza riguardo all'efficacia clinica di Lincocin. Inoltre, in una recente procedura di deferimento, ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE, per tutti i medicinali veterinari contenenti un'associazione di lincomicina e spectinomina da somministrare per via orale a suini o polli (EMEA/V/A/110)¹, il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) era giunto alla conclusione che le indicazioni relative alla dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* non erano sufficientemente avvalorate e dovevano essere eliminate dalle informazioni sul medicinale. Poiché le conclusioni della suddetta procedura di

¹ CVMP opinion for a referral procedure (EMEA/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](#)

deferimento (EMA/V/A/110) possono essere estrapolate alla procedura in corso, il CVMP è giunto alla conclusione che tale indicazione debba essere eliminata anche dalle informazioni sul medicinale di Lincocin.

A sostegno dell'indicazione per il trattamento e la metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sulla sensibilità *in vitro*, incluso un recente studio di proprietà riservata, e dati clinici, compresi studi sul campo.

Va rilevato che non esistono procedure standardizzate per verificare la MIC di agenti antimicrobici contro i micoplasmi né breakpoint clinici, mancanza che ha reso difficile il confronto dei risultati di studi diversi. Tuttavia, in base ai dati sulla MIC forniti, incluso lo studio condotto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel 2016, è stato possibile concludere che il grado di sensibilità di *M. hyopneumoniae* alla lincomicina non è cambiato significativamente negli ultimi 20-25 anni.

Quanto ai dati clinici, diversi studi presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio erano stati condotti con una formulazione di lincomicina nel mangime. La bioequivalenza tra la formulazione in polvere solubile e in premiscela è stata esaminata in due studi, ma non è stato possibile dimostrarla formalmente. Tuttavia, poiché i parametri farmacocinetici sono risultati maggiori con la somministrazione della polvere solubile ed è generalmente riconosciuto che le polveri solubili possono dar luogo a una migliore biodisponibilità del principio attivo rispetto alle formulazioni nel mangime, il CVMP ha accettato che i risultati clinici relativi alla formulazione in premiscela possano essere estrapolati alla polvere solubile. Alcuni degli studi in cui era stata somministrata lincomicina nel mangime sono stati presi in considerazione per dimostrare un effetto terapeutico e/o metafilattico della lincomicina contro la polmonite enzootica. Le dosi utilizzate in questi studi erano in linea con la dose proposta di 10 mg/kg di peso corporeo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre fornito dati aggiuntivi provenienti da uno studio che aveva esaminato l'efficacia della lincomicina come polvere solubile somministrata ai suini, in acqua potabile, in un'azienda agricola con noti problemi di polmonite enzootica. Nel complesso, considerando l'ambito della procedura, il CVMP ha ritenuto adeguatamente giustificata l'indicazione «Trattamento e metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*».

Inoltre, il CVMP ha ritenuto necessaria l'aggiunta della seguente avvertenza al paragrafo «Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione» del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP):

«La sensibilità del *Mycoplasma hyopneumoniae* agli agenti antimicrobici è difficile da verificare tramite test *in vitro* a causa di vincoli tecnici. Inoltre, mancano breakpoint clinici sia per *M. hyopneumoniae* sia per *C. perfringens*. Ove possibile, la terapia deve basarsi su informazioni epidemiologiche locali (a livello regionale, aziendale) relative alla risposta della polmonite enzootica/enterite necrotica al trattamento con lincomicina.»

Il regime posologico per l'indicazione non è stato modificato ed è rimasto a 10 mg di lincomicina/kg di peso corporeo al giorno per 21 giorni consecutivi. Il paragrafo 4.9 «Posologia e via di somministrazione» dell'RCP è stata tuttavia modificata, soprattutto ai fini di una maggiore chiarezza.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito uno studio soddisfacente sulla deplezione dei residui nei suini. Il numero di animali (18 maschi castrati e 18 femmine) inclusi nello studio e il loro peso (da 36,5 a 71 kg) sono risultati adeguati. Il dosaggio utilizzato (circa 10 mg di lincomicina/kg di peso corporeo al giorno somministrati in acqua potabile) è stato considerato rappresentativo della quantità massima di lincomicina raccomandata per il prodotto. I tempi di macellazione (0 ore dopo 3 giorni di terapia e

0, 6, 12 e 24 ore dopo 21 giorni di terapia) erano ben distribuiti a sostegno del tempo di attesa proposto di zero giorni. La descrizione e la validazione del metodo analitico GC/MS sono state considerate accettabili.

Sulla base dei risultati dello studio e dei calcoli effettuati dal CVMP, si è concluso che un tempo di attesa di zero giorni per la carne e le frattaglie dei suini possa non essere sicuro per i consumatori, in quanto il primo punto temporale in cui tutti i campioni mostravano valori inferiori ai rispettivi limiti massimi di residui (LMR) era in corrispondenza delle 12 ore. È stato pertanto raccomandato un tempo di attesa di 1 giorno per la carne e le frattaglie dei suini, poiché assicura un margine di sicurezza sufficiente.

Polli

I polli erano autorizzati come specie di destinazione in Belgio, Francia, Ungheria e Polonia.

A sostegno dell'indicazione armonizzata proposta per il trattamento e la metafilassi dell'enterite necrotica causata da *Clostridium perfringens*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i dati sulla sensibilità *in vitro*, incluso un recente studio di proprietà riservata del 2016, studi clinici e dati tratti dalla letteratura scientifica.

I dati *in vitro* provenienti dalla letteratura pubblicata e dallo studio del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indicavano che la distribuzione della MIC per la lincomicina era ampia e non unimodale. Ad esempio, i risultati dello studio condotto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel 2016 con 92 isolati europei evidenziavano un intervallo MIC compreso tra 0,5 µg/ml e >256 µg/ml e una distribuzione trimodale della MIC della lincomicina contro *C. perfringens* (picchi a 1 µg/ml, 8 µg/ml e >256 µg/ml), laddove la maggior parte degli isolati non rientrava nella popolazione chiaramente non mutata. Questi risultati sono simili a quelli osservati nella maggioranza degli studi precedenti. Si è concluso che il grado di sensibilità di *C. perfringens* alla lincomicina non è cambiato significativamente negli ultimi 25 anni. Tuttavia, non è emersa alcuna prova definitiva a conferma del fatto che ceppi di *C. perfringens* con MIC elevate possano essere clinicamente resistenti. Di fatto, seppur a partire da un modello di infezione subclinica, sono state riscontrate prove secondo cui valori di MIC superiori a quelli per la popolazione chiaramente non mutata non sono necessariamente correlati a una carente efficacia clinica della lincomicina (Lanckriet *et al.*, 2010². Talvolta le concentrazioni intestinali locali di lincomicina possono superare la MIC degli isolati mutati.

Uno studio di titolazione della dose ha esaminato l'effetto terapeutico di vari livelli di lincomicina, somministrata tramite acqua potabile, sull'enterite necrotica nei polli da carne in condizioni naturali simulate. In base ai calcoli la dose minima che produrrebbe il massimo effetto è pari a una concentrazione di 16,9 mg/l, corrispondente a una dose calcolata di 3,9 mg/kg di peso corporeo. La dose di 3,9 mg/kg di peso corporeo è stata esaminata in altri due studi di analogia concezione, in condizioni naturali simulate, che includevano 1 116 volatili suddivisi in gruppi di trattamento e gruppi di controllo negativi. In entrambi gli studi sono state osservate differenze significative nei tassi di mortalità tra volatili trattati con lincomicina (rispettivamente 0 % e 0,7 %) e controlli negativi (rispettivamente 14 % e 7,5 %). Sebbene gli studi siano stati condotti negli Stati Uniti negli anni '80 e le MIC degli isolati responsabili dell'enterite necrotica non siano note in due degli studi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha stabilito le MIC degli isolati di *C. perfringens* ottenuti da polli negli Stati Uniti negli anni '90. Rispetto ai più recenti isolati dell'UE (2011–2016), le distribuzioni della MIC sono simili, essendo trimodali, con picchi che differiscono al massimo per una doppia diluizione. Pertanto, si ritiene che tali dati avvalorino l'estrapolazione dei risultati dagli studi summenzionati condotti negli Stati Uniti durante gli anni '80 alla situazione attuale nell'UE.

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

In conclusione, considerando che il grado di sensibilità di *C. perfringens* alla lincomicina non è cambiato significativamente negli ultimi 25 anni nonché la mancanza di una correlazione definitiva tra MIC ed efficacia clinica e nell'ambito della procedura, il CVMP ha ritenuto l'indicazione adeguatamente giustificata e che i polli possano dunque continuare a essere specie di destinazione.

Per i polli, la dose attualmente autorizzata e la proposta armonizzata è consistita nel somministrare 3-6 mg di lincomicina per kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni consecutivi. Tale proposta è sembrata in linea con la posologia valutata negli studi forniti; tuttavia, il duplice intervallo di dose in assenza di indicazioni chiare per l'utente finale su quando somministrare il prodotto al livello superiore o inferiore dell'intervallo è stato considerato ambiguo. Un unico (ottimale) livello di dosaggio è stato considerato preferibile; sulla base dei dati disponibili e tenendo conto della variabilità della quantità di acqua assunta e, dunque, della dose ingerita dagli animali trattati, è stato proposto un dosaggio di 5 mg di lincomicina per kg di peso corporeo per 7 giorni. Questo era superiore al dosaggio minimo efficace (3,9 mg/kg) stabilito nello studio di valutazione della dose e rientrava nell'intervallo esaminato negli studi di conferma delle dosi e negli studi di sicurezza eseguiti sulla specie di destinazione. Il CVMP ha riconosciuto le difficoltà di determinare un'unica dose e ha convenuto che, sebbene scelta piuttosto arbitrariamente, la proposta di un dosaggio di 5 mg di lincomicina per kg di peso corporeo per 7 giorni è accettabile. La dose minima efficace sembrerebbe essere di circa 4 mg/kg per kg di peso corporeo e la scelta di tale dose comporterebbe un indice terapeutico massimo. Tuttavia, data la variabilità nell'assunzione del principio attivo che può derivare dalla somministrazione della dose tramite acqua potabile e il buon profilo di sicurezza della lincomicina, una dose superiore alla dose minima efficace è stata considerata giustificabile.

Inoltre, la formulazione del paragrafo 4.9 «Posologia e via di somministrazione» dell'RCP è stata ampiamente modificata, soprattutto ai fini di una maggiore chiarezza.

Quanto alla determinazione del tempo di attesa, non sono stati condotti studi sulla deplezione dei residui con Lincocin nei polli utilizzando un metodo di analisi moderno (HPLC). Studi meno recenti, condotti utilizzando metodi microbiologici, sono disponibili e indicano che un tempo di attesa di zero giorni potrebbe essere appropriato; tuttavia, si ritiene che tali studi non siano stati condotti secondo le norme attuali.

È stato fornito uno studio aggiornato sulla deplezione dei residui con una polvere solubile contenente una combinazione di lincomicina e spectinomina. La dose di lincomicina somministrata era circa 3-5 volte più elevata della dose raccomandata per Lincocin. Sono stati misurati i livelli dei residui nei tessuti in campioni compositi prelevati da 4 volatili a distanza di 0, 2 e 7 giorni dalla fine del trattamento. A distanza di 2 giorni dalla fine del trattamento, i residui nel fegato, nel rene e nel muscolo erano tutti al di sotto degli LMR. Un campione muscolare composito su tre presentava residui leggermente al di sopra del LMR (57 µg/kg contro 50 µg/kg). Sulla base del grado di deplezione osservato, è stato dimostrato che un tempo di attesa di 5 giorni è appropriato per il prodotto di combinazione.

Il CVMP ha osservato che sarebbe stato preferibile uno studio sulla deplezione dei residui che avesse utilizzato lo stesso Lincocin (o un prodotto bioequivalente). Tuttavia, alla luce del fatto che la dose di lincomicina somministrata nello studio fornito era più volte superiore alla dose raccomandata per Lincocin, e che la durata del trattamento era simile, si è ritenuto che lo studio disponibile fornisca un risultato piuttosto prudente, sebbene non sia stata affrontata la possibilità di interazioni farmacocinetiche tra lincomicina e spectinomina. Per questo motivo, è stato possibile accettare lo studio di cui sopra per la determinazione del tempo di attesa della carne e delle frattaglie dei polli per Lincocin.

Pertanto, si è ritenuto che il tempo di attesa proposto di 5 giorni possa essere considerato sicuro per il regime posologico consigliato di 5 mg di lincomicina per kg di peso corporeo al giorno per

7 giorni. Inoltre, studi meno recenti condotti con Lincocin nei polli, in cui si è utilizzato un metodo microbiologico per la misurazione dei residui, forniscono un'ulteriore rassicurazione sul fatto che un tempo di attesa di 5 giorni sia sicuro per i consumatori.

Quanto alle galline ovaiole, non esistono dati relativamente al tempo di attesa nelle uova; di conseguenza, l'uso del medicinale non deve essere autorizzato nei volatili ovaiole che producono uova per il consumo umano.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

La valutazione del rapporto rischio/beneficio viene eseguita nel contesto dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, che nella presente procedura ha lo scopo di armonizzare all'interno dell'UE le condizioni di autorizzazione per il medicinale Lincocin e le denominazioni associate. Il deferimento conduce alla piena armonizzazione delle informazioni sul medicinale. Questa valutazione si incentra su aspetti relativi all'armonizzazione che potrebbero modificare il rapporto rischio/beneficio.

Lincocin è una polvere per soluzione orale contenente 400 mg di lincomicina per grammo. Il principio attivo lincomicina è un antibiotico appartenente al gruppo dei lincosamidi ed è prodotto dallo *Streptomyces lincolnensis*. È batteriostatico e principalmente attivo contro batteri Gram-positivi (sia aerobici che anaerobici), batteri anaerobici Gram-negativi e micoplasma.

Valutazione del beneficio

Sulla base dei dati forniti, le seguenti indicazioni per Lincocin e denominazioni associate che risultano sostenibili sono quelle indicate di seguito.

Suini:

trattamento e metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Polli:

trattamento e metafilassi dell'enterite necrotica causata da *Clostridium perfringens*.

Suini

A sostegno dell'indicazione per il trattamento e la metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i dati sulla sensibilità *in vitro*, incluso un recente studio di proprietà riservata, e dati clinici, compresi studi sul campo.

Nonostante la mancanza di procedure standardizzate per verificare la MIC di agenti antimicrobici contro i micoplasmi e di breakpoint clinici, in base ai dati sulla MIC forniti è stato possibile concludere che il grado di sensibilità di *M. hyopneumoniae* alla lincomicina non è cambiato significativamente negli ultimi 20-25 anni.

I dati clinici forniti hanno dimostrato che Lincocin era efficace nel trattamento e nella metafilassi della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae* se somministrato al dosaggio di 10 mg di lincomicina per kg di peso corporeo per 21 giorni consecutivi.

Il rapporto rischio/beneficio in relazione all'utilizzo di Lincocin contro la dissenteria nei suini causata da *B. hyodysenteriae* è considerato negativo a causa dello sviluppo di resistenza acquisita e dell'elevata incertezza riguardo all'impatto in termini di efficacia *in vivo*. Non essendo più sostenibile, l'indicazione contro la dissenteria nei suini causata da *B. hyodysenteriae* è stata eliminata.

Polli

A sostegno dell'indicazione armonizzata proposta per il trattamento e la metafilassi dell'enterite necrotica causata da *Clostridium perfringens*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati sulla sensibilità *in vitro*, inclusi un recente studio di proprietà riservata del 2016, studi clinici e dati tratti dalla letteratura scientifica.

I dati *in vitro* provenienti dalla letteratura pubblicata e dallo studio del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno indicato che le MIC per la lincomicina avevano ampi spettri e non erano unimodali. Si è concluso che il grado di sensibilità di *C. perfringens* alla lincomicina non è cambiato significativamente negli ultimi 25 anni. Tuttavia, non è emersa alcuna prova definitiva a conferma del fatto che ceppi di *C. perfringens* con MIC elevate possano essere clinicamente resistenti.

I dati clinici forniti hanno dimostrato che Lincocin era efficace per il trattamento e la metafilassi dell'enterite necrotica causata da *C. perfringens* se somministrato al dosaggio di 5 mg di lincomicina per kg di peso corporeo per 7 giorni consecutivi.

Valutazione del rischio

Poiché i regimi posologici raccomandati dal CVMP non sono stati aumentati e le indicazioni non sono state ampliate rispetto a quelle autorizzate nella maggior parte degli RCP, la valutazione della sicurezza della specie di destinazione e della sicurezza degli utilizzatori non ha sollevato nuove questioni. Le avvertenze e le precauzioni armonizzate proposte nelle informazioni sul medicinale sono state considerate adeguate al fine di assicurare la sicurezza per gli utilizzatori del prodotto.

Visti i risultati dello studio sulla deplezione dei residui fornito e i calcoli effettuati dal CVMP, è stato raccomandato un tempo di attesa di 1 giorno.

Sulla base della documentazione fornita, il tempo di attesa proposto di 5 giorni per la carne e le frattaglie dei polli è stato ritenuto sicuro per i consumatori. Poiché non vi erano dati a sostegno di un tempo di attesa nelle galline ovaiole, l'uso del prodotto non deve essere autorizzato nei volatili ovaiole che producono uova per il consumo umano.

Il possibile rischio per l'ambiente non è stato considerato nell'ambito di questo deferimento. Tuttavia, poiché i regimi posologici e le indicazioni non sono stati ampliati, non vi è un aumento dell'esposizione dell'ambiente al principio attivo.

I rischi associati all'uso di Lincocin e denominazioni associate sono quelli generalmente attribuiti agli antimicrobici che vengono utilizzati negli animali destinati alla produzione di alimenti, ossia sviluppo della resistenza agli antimicrobici nei batteri target, diffusione di batteri resistenti/fattori di resistenza ecc.

Anche se questi rischi non sono stati valutati in modo inequivocabile, la possibilità di un impatto sulla salute umana attraverso la resistenza crociata alla clindamicina e altre sostanze del gruppo dei macrolidi, lincosamidi e streptogramine è reale. I batteri umani e animali condividono gli stessi determinanti di resistenza. La resistenza può essere direttamente rilevante quando interessa patogeni zoonotici come *Campylobacter* ed *Enterococcus* o può essere trasferita orizzontalmente ai patogeni umani tramite elementi genetici mobili. Gli antimicrobici del gruppo dei macrolidi, lincosamidi e streptogramine sono indicati dall'OMS (2017)³ come fondamentali per il trattamento di determinate infezioni zoonotiche negli esseri umani (ad esempio, infezioni da *Campylobacter*).

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

Misure di gestione o attenuazione del rischio

Il rischio potenziale di sviluppo di resistenza, che potrebbe influire sull'efficacia del prodotto nonché sulla salute umana e animale in generale, è limitato attraverso le seguenti misure:

- la restrizione delle indicazioni a quelle adeguatamente corroborate da dati di efficacia;
- l'inserimento di informazioni sulla resistenza e di avvertenze su un uso prudente riguardo alla resistenza nei paragrafi 4.4 «Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione», 4.5 (i) «Precauzioni speciali per l'impiego negli animali» e 5.1 «Proprietà farmacodinamiche» dell'RCP.
- L'RCP armonizzato rivisto di Lincocin contiene le informazioni necessarie al fine di garantire l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischio/beneficio

Si è dimostrato che Lincocin è efficace per il trattamento e la metafilassi della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae* nei suini.

Inoltre, Lincocin si è rivelato efficace anche per il trattamento e la metafilassi dell'enterite necrotica causata da *C. perfringens* nei polli.

I rischi per gli utilizzatori sono stati considerati bassi. Al fine di garantire la sicurezza per gli utilizzatori, le informazioni sul medicinale contengono indicazioni opportune.

Sono stati fissati tempi di attesa soddisfacenti per garantire la sicurezza dei consumatori.

Dopo avere esaminato i motivi del deferimento e i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischio/beneficio del medicinale continua a essere positivo per l'impiego nei suini e nei polli, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul medicinale.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- L'ambito del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo.
- Il CVMP ha esaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati presentati nel complesso,

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Lincocin e denominazioni associate di cui all'allegato I; il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo relativi sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura,
foglio illustrativo**

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Lincocin 400 mg/g polvere per uso in acqua da bere

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

Lincomicina (come lincomicina cloridrato) 400 mg/g

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere.
Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini e polli

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Suini

Trattamento e metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*.
La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

Polli

Trattamento e metafilassi dell'enterite necrotica causata da *Clostridium perfringens*.
La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti.
Non somministrare e non permettere a conigli, criceti, porcellini d'India, cincillà, cavalli o ruminanti di accedere ad acqua contenente lincomicina, poiché può provocare gravi disturbi gastrointestinali.
Non usare in caso di resistenza nota alle lincosamidi.
Non usare in caso di disfunzione epatica.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

L'assunzione dell'acqua da bere medicata può essere influenzata dalla gravità della malattia. In caso di assunzione insufficiente di acqua, i suini devono essere trattati per via parenterale.

La suscettibilità di *Mycoplasma hyopneumoniae* agli agenti antimicrobici è difficile da testare *in vitro* a causa di impedimenti tecnici. Inoltre, c'è una mancanza di breakpoint clinici per entrambi *M. hyopneumoniae* e *C. perfringens*. Ove possibile, la terapia si deve basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) concernenti la risposta della polmonite enzootica/enterite necrotica al trattamento con lincomicina.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'impiego del medicinale veterinario deve essere basato preferibilmente sull'identificazione del patogeno target e il test di suscettibilità dei batteri isolati dall'animale. Comunque, vedere anche quanto riportato al paragrafo 4.4.

Durante l'impiego del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali sull'uso di prodotti antimicrobici.

Un utilizzo del medicinale veterinario diverso dalle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza dei batteri resistenti alla lincomicina e può determinare una diminuzione dell'efficacia del trattamento con altre lincosamidi, macrolidi e streptogramina B a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso ripetuto o prolungato deve essere evitato migliorando la gestione aziendale e le pratiche igieniche.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Il prodotto contiene lincomicina e lattosio monoidrato che possono entrambi causare reazioni allergiche in alcune persone. Le persone con nota ipersensibilità alla lincomicina, ad altri lincosamidi o al lattosio monoidrato devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Si deve prestare attenzione a non sollevare ed inalare la polvere.

Si deve evitare il contatto con la pelle e con gli occhi.

Durante la manipolazione e miscelazione del prodotto si devono indossare dispositivi di protezione individuale composti da maschere antipolvere approvate (in alternativa un respiratore monouso a mezza maschera conforme allo standard europeo EN149 oppure un respiratore riutilizzabile, conforme allo standard europeo EN140 con filtro EN143), guanti e occhiali di sicurezza. Se si sviluppano sintomi respiratori dopo l'esposizione, rivolgersi ad un medico mostrandogli questa avvertenza.

In caso di esposizione accidentale della cute, degli occhi o delle mucose, lavare accuratamente l'area interessata con abbondante acqua. Se compaiono sintomi quali eruzione cutanea o persistente irritazione agli occhi dopo l'esposizione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavarsi le mani e la cute esposta con acqua e sapone immediatamente dopo l'uso.

Non mangiare, bere o fumare durante la manipolazione del prodotto.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In rare occasioni, i suini trattati con acqua medicata con lincomicina possono presentare diarrea/feci molli e/o un lieve gonfiore della regione anale nei primi 2 giorni dopo l'inizio del trattamento. In rare occasioni, alcuni suini possono presentare un arrossamento della pelle ed una lieve irritabilità. Queste condizioni generalmente si risolvono spontaneamente entro 5-8 giorni senza sospendere il trattamento con la lincomicina. Reazioni allergiche/di ipersensibilità si manifestano in rare occasioni.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio sui ratti non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, sebbene sia stata segnalata fetotossicità. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione nelle specie di destinazione non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

È possibile un antagonismo tra lincomicina e macrolidi quali l'eritromicina ed altri antibiotici battericidi; pertanto un uso concomitante è sconsigliato a causa del legame competitivo alla subunità ribosomiale 50S della cellula batterica.

La biodisponibilità della lincomicina può diminuire in presenza di antiacidi gastrici o carbone attivo, pectina o caolino.

La lincomicina può potenziare gli effetti neuromuscolari degli anestetici e dei miorilassanti.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per uso in acqua da bere.

Guida al dosaggio e dosi consigliate:

Per assicurare un corretto dosaggio ed evitare sottodosaggi, il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile.

L'assunzione di acqua medicata dipende dalla condizione fisiologica e clinica degli animali. Per ottenere il corretto dosaggio, la concentrazione della lincomicina deve essere regolata di conseguenza.

L'assunzione di acqua deve essere monitorata frequentemente.

L'acqua medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per gli animali durante l'intero periodo di trattamento.

Dopo la fine del periodo di medicazione, l'impianto di erogazione dell'acqua deve essere pulito accuratamente per evitare l'assunzione di quantità sub-terapeutiche del principio attivo.

Dose:

Suini:

Polmonite enzootica: 10 mg di lincomicina per kg di peso corporeo (corrispondente a 25 mg di prodotto per kg di peso corporeo) per 21 giorni consecutivi.

Polli:

Enterite necrotica: 5 mg di lincomicina per kg di peso corporeo (corrispondente a 12,5 mg di prodotto per kg di peso corporeo) per 7 giorni consecutivi.

La concentrazione da utilizzare dipende dal peso corporeo effettivo e dal consumo di acqua degli animali e può essere calcolata secondo la formula seguente:

$$\frac{\text{Dose (mg di prodotto per kg di peso corporeo per giorno)} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Assunzione media giornaliera di acqua (litro/animale)}} = \frac{\text{mg di prodotto per litro di acqua da bere}}$$

Si raccomanda l'utilizzo di apparecchiature di pesatura idoneamente calibrate, se si utilizzano confezioni parziali. La quantità giornaliera deve essere aggiunta all'acqua da bere in modo che tutto il medicinale sia consumato entro 24 ore. L'acqua da bere medicata deve essere ripreparata ogni 24 ore. Non deve essere disponibile nessuna altra fonte di acqua da bere.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Una dose superiore a 10 mg di lincomicina per kg di peso corporeo nei suini può causare diarrea e feci molli.

In caso di sovradosaggio accidentale, il trattamento deve essere interrotto e ripreso alla dose raccomandata.

Non vi è uno specifico antidoto, il trattamento è sintomatico.

4.11 Tempo(i) di attesa

Suini:

Carne e visceri: 1 giorno.

Polli:

Carne e visceri: 5 giorni.

Usò non autorizzato in uccelli in ovodeposizione che producono uova per consumo umano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico; Lincosamidi.

Codice ATCvet: QJ01FF02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La lincomicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi prodotto da *Streptomyces lincolnensis* che inibisce la sintesi proteica. La lincomicina si lega alla subunità 50S del ribosoma batterico vicina al centro di trasferimento peptidilico ed interferisce con il processo di allungamento della catena peptidica causando la prematura dissociazione ribosomiale peptidil-tRNA.

La lincomicina è attiva nei confronti di alcuni batteri Gram positivi (*Clostridium perfringens*) e micoplasmi (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Mentre i lincosamidi sono generalmente considerati agenti batteriostatici, l'attività dipende dalla sensibilità dell'organismo e dalla concentrazione dell'antibiotico. La lincomicina può essere battericida o batteriostatica.

La resistenza alla lincomicina è spesso conferita da fattori che risiedono nei plasmidi (geni *erm*) che codificano per le metilasi modificando il sito di legame ribosomiale e che spesso conducono alla resistenza crociata con altri antimicrobici del gruppo macrolidi, lincosamidi e streptogramine.

Tuttavia, il meccanismo più diffuso nei micoplasmi è l'alterazione del sito di legame attraverso eventi di mutazione (resistenza cromosomica). È stata anche descritta la resistenza alla lincomicina mediata da pompe di efflusso, o da enzimi inattivanti. È spesso presente una completa resistenza crociata tra lincomicina e clindamicina.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Nei suini, la lincomicina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale. Un'unica somministrazione orale di lincomicina cloridrato, a dosi di circa 22, 55 e 100 mg/kg di peso corporeo nei suini, ha come conseguenza livelli sierici di lincomicina dose-correlati rilevati per 24-36 ore dopo la somministrazione. Il picco dei livelli sierici è stato osservato 4 ore dopo la somministrazione. Risultati simili sono stati osservati a seguito di singole dosi orali di 4,4 e 11,0 mg/kg di peso corporeo nei suini. I livelli erano rilevabili per 12-16 ore, con picchi di concentrazione che si verificavano a 4 ore. Una singola dose orale di 10 mg/kg di peso corporeo è stata somministrata ai suini per determinare la biodisponibilità. L'assorbimento orale della lincomicina è risultato essere 53% +/- 19%.

La somministrazione ripetuta nei suini con dosi orali giornaliere di 22 mg di lincomicina/kg di peso corporeo per 3 giorni non ha indicato alcun accumulo di lincomicina nella specie, senza livelli sierici rilevabili di antibiotico 24 ore dopo la somministrazione.

Superando la barriera intestinale, la lincomicina si diffonde ampiamente in tutti i tessuti, in particolare modo nei polmoni e nelle cavità articolari; il volume di distribuzione è di circa 1 litro. L'emivita di eliminazione della lincomicina è superiore a 3 ore. La lincomicina è metabolizzata per il 50% circa nel fegato. La lincomicina subisce un circolo enteroepatico. La lincomicina è escreta in forma immodificata o sotto forma di diversi metaboliti nella bile e nelle urine. Concentrazioni elevate della forma attiva sono osservate nell'intestino.

Ai polli è stata somministrata lincomicina cloridrato nell'acqua da bere alla dose di circa 34 mg/litro (5,1-6,6 mg/kg di peso corporeo) per sette giorni. I metaboliti costituivano più del 75% dei residui totali nel fegato. La lincomicina non metabolizzata declinava con un'emivita leggermente più rapida ($t_{1/2} = 5,8$ ore) rispetto al residuo totale. La lincomicina ed un metabolita sconosciuto costituivano il >50% del residuo nel muscolo a zero ore. Durante il trattamento, gli escreti contenevano principalmente lincomicina in forma non metabolizzata (60-85%).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità principali

Non miscelare con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 5 anni.
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: usare immediatamente.
Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: 24 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Barattolo bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 150 g oppure 1,5 kg di polvere per uso in acqua da bere con coperchio in polietilene a bassa densità (LDPE) a prova di manomissione.

Confezioni:
Barattolo da 150 g
Barattolo da 1,5 kg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare in fase nazionale.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare in fase nazionale.

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Condizioni di dispensazione: medicinale veterinario soggetto a prescrizione medico-veterinaria.

Condizioni di somministrazione: da somministrare sotto il controllo o la responsabilità diretta di un medico veterinario.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Barattoli contenenti 150 g o 1,5 kg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Lincocin 400 mg/g polvere per uso in acqua da bere
Lincomicina (come lincomicina cloridrato)

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ogni grammo contiene 400 mg di lincomicina (come lincomicina cloridrato).

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere

4. CONFEZIONI

150 g
1,5 kg

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli.

6. INDICAZIONE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Suini: Carne e visceri: 1 giorno.

Polli: Carne e visceri: 5 giorni.

Usò non autorizzato in uccelli in ovodeposizione che producono uova per consumo umano.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}: MM/YY

Dopo l'apertura: usare immediatamente.

Dopo la diluizione o la ricostituzione secondo le istruzioni: usare entro 24 ore.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Nessuna.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario.
Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale.

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot {numero}

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:
Lincocin 400 mg/g polvere per uso in acqua da bere

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio <e produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione>:

Da completare in fase nazionale

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Da completare in fase nazionale

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Lincocin 400 mg/g polvere per uso in acqua da bere
Lincomicina

3. INDICAZIONE DEL(I)PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni grammo contiene:
Lincomicina (come lincomicina cloridrato) 400 mg

Polvere da bianca a biancastra.

4. INDICAZIONE(I)

Suini

Trattamento e metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*.
La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

Polli

Trattamento e metafilassi dell'enterite necrotica causata da *Clostridium perfringens*.
La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Non somministrare e non permettere a conigli, criceti, porcellini d'India, cincillà, cavalli o ruminanti di accedere ad acqua contenente lincomicina poiché può provocare gravi disturbi gastrointestinali.
Non usare in caso di resistenza nota ai lincosamidi.
Non usare in caso di disfunzione epatica.

6. REAZIONI AVVERSE

In rare occasioni, i suini trattati con acqua medicata con lincomicina possono presentare diarrea/feci molli e/o un lieve gonfiore della regione anale nei primi 2 giorni dopo l'inizio del trattamento. In rare occasioni, alcuni suini possono presentare un arrossamento della pelle ed una lieve irritabilità. Queste condizioni generalmente si risolvono spontaneamente entro 5-8 giorni senza sospendere il trattamento

con la lincomicina. Reazioni allergiche/di ipersensibilità si manifestano in rare occasioni.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso in acqua da bere.

Guida al dosaggio e dosi consigliate:

Per assicurare un corretto dosaggio ed evitare sottodosaggi, il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile.

L'assunzione di acqua medicata dipende dalla condizione fisiologica e clinica degli animali. Per ottenere il corretto dosaggio, la concentrazione della lincomicina deve essere regolata di conseguenza. L'assunzione di acqua deve essere monitorata frequentemente.

L'acqua medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per gli animali durante l'intero periodo di trattamento.

Dopo la fine del periodo di medicazione, l'impianto di erogazione dell'acqua deve essere pulito accuratamente per evitare l'assunzione di quantità sub-terapeutiche del principio attivo.

Dose:

Suini:

Polmonite enzootica: 10 mg di lincomicina per kg di peso corporeo (corrispondente a 25 mg di prodotto per kg di peso corporeo) per 21 giorni consecutivi.

Polli:

Enterite necrotica: 5 mg di lincomicina per kg di peso corporeo (corrispondente a 12,5 mg di prodotto per kg di peso corporeo) per 7 giorni consecutivi.

La concentrazione da utilizzare dipende dal peso corporeo effettivo e dal consumo di acqua degli animali e può essere calcolata secondo la formula seguente:

$$\frac{\text{Dose (mg di prodotto per kg di peso corporeo per giorno)}}{\text{Assunzione media giornaliera di acqua (litro/animale)}} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare} = \text{mg di prodotto per litro di acqua da bere}$$

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Si raccomanda l'utilizzo di apparecchiature di pesatura idoneamente calibrate, se si utilizzano confezioni parziali. La quantità giornaliera deve essere aggiunta all'acqua da bere in modo che tutto il medicinale sia consumato entro 24 ore. L'acqua da bere medicata deve essere ripreparata ogni 24 ore. Non deve essere disponibile nessuna altra fonte di acqua da bere.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Suini:

Carne e visceri: 1 giorno.

Polli:

Carne e visceri: 5 giorni.

Usò non autorizzato in uccelli in ovodeposizione che producono uova per consumo umano.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: usare immediatamente.

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: 24 ore.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

L'assunzione dell'acqua da bere medicata può essere influenzata dalla gravità della malattia. In caso di assunzione insufficiente di acqua, i suini devono essere trattati per via parenterale.

La suscettibilità di *Mycoplasma hyopneumoniae* agli agenti antimicrobici è difficile da testare *in vitro* a causa di impedimenti tecnici. Inoltre, c'è una mancanza di breakpoint clinici per entrambi *M. hyopneumoniae* e *C. perfringens*. Ove possibile, la terapia si deve basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) concernenti la risposta della polmonite enzootica/enterite necrotica al trattamento con lincomicina.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'impiego del medicinale veterinario deve essere basato preferibilmente sull'identificazione del patogeno target e il test di suscettibilità dei batteri isolati dall'animale. Comunque, vedere anche quanto riportato alle Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione.

Durante l'impiego del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali sull'uso di prodotti antimicrobici.

Un utilizzo del medicinale veterinario diverso dalle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza dei batteri resistenti alla lincomicina e può determinare una diminuzione dell'efficacia del trattamento con altri lincosamidi, macrolidi e streptogramina B a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso ripetuto o prolungato deve essere evitato migliorando la gestione aziendale e le pratiche igieniche.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Il prodotto contiene lincomicina e lattosio monoidrato che possono entrambi causare reazioni allergiche in alcune persone. Le persone con nota ipersensibilità alla lincomicina, ad altri lincosamidi o al lattosio monoidrato devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Si deve prestare attenzione a non sollevare ed inalare la polvere.

Si deve evitare il contatto con la pelle e con gli occhi.

Durante la manipolazione e miscelazione del prodotto si devono indossare dispositivi di protezione individuale composti da maschere antipolvere approvate (in alternativa un respiratore monouso a mezza maschera conforme allo standard europeo EN149 oppure un respiratore riutilizzabile, conforme allo standard europeo EN140 con filtro EN143), guanti e occhiali di sicurezza. Se si sviluppano sintomi respiratori dopo l'esposizione, rivolgersi ad un medico mostrandogli questa avvertenza.

In caso di esposizione accidentale della cute, degli occhi o delle mucose, lavare accuratamente l'area interessata con abbondante acqua. Se compaiono sintomi quali eruzione cutanea o persistente irritazione agli occhi dopo l'esposizione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavarsi le mani e la cute esposta con acqua e sapone immediatamente dopo l'uso.

Non mangiare, bere o fumare durante la manipolazione del prodotto.

Gravidanza e allattamento:

Studi di laboratorio sui ratti non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, sebbene sia stata segnalata fetotossicità. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione nelle specie di destinazione non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

È possibile un antagonismo tra lincomicina e macrolidi quali l'eritromicina ed altri antibiotici battericidi; pertanto un uso concomitante è sconsigliato a causa del legame competitivo alla subunità ribosomiale 50S della cellula batterica.

La biodisponibilità della lincomicina può diminuire in presenza di antiacidi gastrici o carbone attivo, pectina o caolino.

La lincomicina può potenziare gli effetti neuromuscolari degli anestetici e dei miorilassanti.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Una dose superiore a 10 mg di lincomicina per kg di peso corporeo nei suini può causare diarrea e feci molli.

In caso di sovradosaggio accidentale, il trattamento deve essere interrotto e ripreso alla dose raccomandata.

Non vi è uno specifico antidoto, il trattamento è sintomatico.

Incompatibilità:

Non miscelare con altri medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare in fase nazionale.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Proprietà farmacodinamiche

La lincomicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi prodotto da *Streptomyces lincolnensis* che inibisce la sintesi proteica. La lincomicina si lega alla subunità 50S del ribosoma batterico vicina al centro di trasferimento peptidilico ed interferisce con il processo di allungamento della catena peptidica causando la prematura dissociazione ribosomiale peptidil-tRNA.

La lincomicina è attiva nei confronti di alcuni batteri Gram positivi (*Clostridium perfringens*) e micoplasmi (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Mentre i lincosamidi sono generalmente considerati agenti batteriostatici, l'attività dipende dalla sensibilità dell'organismo e dalla concentrazione dell'antibiotico. La lincomicina può essere battericida o batteriostatica.

La resistenza alla lincomicina è spesso conferita da fattori che risiedono nei plasmidi (geni *erm*) che codificano per le metilasi modificando il sito di legame ribosomiale e che spesso conducono alla resistenza crociata con altri antimicrobici del gruppo macrolidi, lincosamidi e streptogramine.

Tuttavia, il meccanismo più diffuso nei micoplasmi è l'alterazione del sito di legame attraverso eventi di mutazione (resistenza cromosomica). È stata anche descritta la resistenza alla lincomicina mediata da pompe di efflusso, o da enzimi inattivanti. È spesso presente una completa resistenza crociata tra lincomicina e clindamicina.

Informazioni farmacocinetiche

Nei suini, la lincomicina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale. Un'unica somministrazione orale di lincomicina cloridrato, a dosi di circa 22, 55 e 100 mg/kg di peso corporeo nei suini, ha come conseguenza livelli sierici di lincomicina dose-correlati rilevati per 24-36 ore dopo la somministrazione. Il picco dei livelli sierici è stato osservato 4 ore dopo la somministrazione.

Risultati simili sono stati osservati a seguito di singole dosi orali di 4,4 e 11,0 mg/kg di peso corporeo nei suini. I livelli erano rilevabili per 12-16 ore, con picchi di concentrazione che si verificavano a 4 ore. Una singola dose orale di 10 mg/kg di peso corporeo è stata somministrata ai suini per determinare la biodisponibilità. L'assorbimento orale della lincomicina è risultato essere 53% ± 19%. La somministrazione ripetuta nei suini con dosi orali giornaliere di 22 mg di lincomicina/kg di peso corporeo per 3 giorni non ha indicato alcun accumulo di lincomicina nella specie, senza livelli sierici rilevabili di antibiotico 24 ore dopo la somministrazione.

Superando la barriera intestinale, la lincomicina si diffonde ampiamente in tutti i tessuti, in particolar modo nei polmoni e nelle cavità articolari; il volume di distribuzione è di circa 1 litro. L'emivita di eliminazione della lincomicina è superiore a 3 ore. La lincomicina è metabolizzata per il 50% circa nel fegato. La lincomicina subisce un circolo enteroepatico. La lincomicina è escreta in forma immodificata o sotto forma di diversi metaboliti nella bile e nelle urine. Concentrazioni elevate della forma attiva sono osservate nell'intestino.

Ai polli è stata somministrata lincomicina cloridrato nell'acqua da bere alla dose di circa 34 mg/litro (5,1-6,6 mg/kg di peso corporeo) per sette giorni. I metaboliti costituivano più del 75% dei residui totali nel fegato. La lincomicina non metabolizzata declinava con un'emivita leggermente più rapida ($t_{1/2} = 5,8$ ore) rispetto al residuo totale. La lincomicina ed un metabolita sconosciuto costituivano il >50% del residuo nel muscolo a zero ore. Durante il trattamento, gli escreti contenevano principalmente lincomicina in forma non metabolizzata (60-85%).

Confezioni:

Barattolo bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 150 g oppure 1,5 kg di polvere per uso in acqua da bere con coperchio in polietilene a bassa densità (LDPE) a prova di manomissione. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.