

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies alvo, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados Membros.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Via de administração
Áustria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Áustria	Linco-Spectin forte- lösliches Pulver für Tiere	Lincomycin (as lincomycin- hydrochlorid- monohydrat) and spectinomycin (as spectinomycin sulfate)	22.2 g lincomycin and 44.5 g spectinomycin per 100 g	Pó para solução oral	Suínos Galinhas	Oral
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Galinhas	Oral
Bulgária	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves - galinhas, frangos e perús	Oral
Chipre	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grécia	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Galinhas	Oral
República Checa	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 República Checa	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves	Oral
Dinamarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finlândia	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução na água de bebida	Suínos Galinhas	Oral

Estónia	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Bélgica	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves (frangos de carne)	Oral
França	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris França	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos	Oral
Alemanha	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Alemanha	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó	Suínos Galinhas (frangos de carne, frangas) Perús	Oral
Grécia	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grécia	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Galinhas (frangos de carne)	Oral
Hungria	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Hungria	Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulphate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Galinhas Perús	Oral

Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irlanda	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral. Pó solúvel amarelo claro a castanho claro.	Suínos e aves (não poedeiras)	Suínos: Linco-Spectin 100 pó solúvel é formulado para administração na água de bebida. Uma nova solução limpa deve ser preparada diariamente. Aves: para administração através da água de bebida.
Itália	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Itália	LINCOSPECTIN Polvere orale per uso in acqua da bere per polli da carne e suini	LINCOMYCIN (as Hydrochloride) SPECTINOMYCIN (as Sulfate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó solúvel na água de bebida	Suínos Galinhas	Oral
Latvia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó solúvel para solução oral	Suínos Aves	Oral
Lituânia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Pó solúvel	Suínos Aves (não poedeiras)	Oral
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves	Oral

Holanda	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Holanda	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó oral	Suínos Aves, não produtoras de ovos para consumo humano	Oral
Polónia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polónia	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Pó para solução oral	Suínos Galinhas Perús Patos Pombos	Oral
Portugal	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó solúvel oral	Suínos Aves (frangos de carne, frangas de recria e perús)	Oral
Roméia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó solúvel	Suínos Galinhas Perús	Oral
Eslováquia	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Czech Republic	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves	Oral
Eslovénia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves	Oral

Espanha	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espanha	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó oral	Suínos Aves	Oral
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Reino Unido	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pó para solução oral	Suínos Aves	Suínos: para administração através da água de bebida. Aves: Para administração como única fonte diária de água de bebida até ser consumida, seguida se necessário por água não medicada no resto do dia.

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do
Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e
do Folheto Informativo**

1. Resumo da avaliação científica do Linco-Spectin 100 e nomes associados (ver Anexo I)

Introdução

Linco-Spectin 100 é um pó para solução oral que contém 33,3 g de lincomicina (na forma de cloridrato de lincomicina) e 66,7 g de espectinomicina (na forma de sulfato de espectinomicina) por embalagem de 150 g. A lincomicina é um antibiótico lincosamida, pertencente à família dos antimicrobianos macrolídeos e estreptogramina B. Inibe a síntese das proteínas através da ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano. É essencialmente ativo contra as bactérias Gram-positivas e anaeróbios oportunistas, e contra micoplasmas. A lincomicina apresenta uma boa distribuição nos tecidos e produz concentrações intracelulares elevadas. A espectinomicina é classificada como um antibiótico aminociclitol, próximo dos aminoglicosídeos; inibe a síntese das proteínas através da ligação à subunidade 30S do ribossoma. O espectro de atividade da espectinomicina inclui micoplasmas, bactérias aeróbicas Gram-negativas e cocos Gram-positivos. A espectinomicina é fracamente absorvida pelo trato gastrointestinal e não atravessa facilmente as membranas.

A 28 de setembro de 2012, a Bélgica enviou uma notificação de consulta nos termos do n.º 1 do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, ao CVMP/Agência Europeia de Medicamentos para Linco-Spectin 100 e nomes associados. A Bélgica remeteu a questão devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros da UE, que resultaram em discrepâncias na informação do medicamento relativamente a Linco-Spectin 100 e nomes associados.

As principais áreas da informação do medicamento existente onde se verificavam divergências eram:

- Espécies-alvo,
- Indicações,
- Posologia,
- Intervalos de segurança.

Discussão dos dados disponíveis

Suínos

A indicação para a disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* e agentes patogénicos associados foi consubstanciada através de uma revisão da literatura e antigos dados patenteados de suscetibilidade *in vitro*, um levantamento recentemente realizado relativamente à CIM da *B. hyodysenteriae* e antigos estudos clínicos.

A literatura e os antigos dados patenteados de suscetibilidade *in vitro* demonstram que o intervalo global da concentração inibitória mínima (CIM) da lincomicina para a *B. hyodysenteriae* é extremamente amplo e que os valores CIM₅₀ e CIM₉₀ da população são altos. No novo estudo à CIM com 25 isolados da Bélgica, obteve-se um intervalo da CIM lincomicina-espectinomicina de 1:2 a 32:64 µg/ml, com uma CIM₅₀ de 16:32 e uma CIM₉₀ de 32:64 µg/ml. Isto reflete a aquisição imediata de determinantes de resistência pela bactéria. Pringle *et al.* (2012)¹ propuseram um *cutoff* epidemiológico > 1 µg/ml no caso da lincomicina, com o qual 90 a 100% dos isolados são classificados como "resistentes *in vitro*". Por esses motivos, apesar de os dados disponíveis não mostrarem qualquer evolução negativa ao longo do tempo, não foi possível excluir a possibilidade de os resultados obtidos nos antigos estudos clínicos, realizados aquando do desenvolvimento do medicamento, não refletirem

¹ Pringle, M. *et al* - Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta Vet Scand. 2012 Sep 21;54:54.

a eficácia clínica nos surtos modernos de disenteria suína. Contudo, não foi estabelecido um limite clínico preciso e, com base nos dados fornecidos, parece que a suscetibilidade *in vitro* não esteve correlacionada com a eficácia clínica. Não foram fornecidos dados clínicos recentes para consubstanciar esta reivindicação. A discrepância poderá estar relacionada com o facto de diversas bactérias entéricas poderem contribuir para a patogénese da doença e de a eficácia poder ser obtida em estirpes com valores CIM relativamente altos devido à elevada concentração antimicrobiana local no intestino. A espectinomicina não tem um efeito clínico significativo na *B. hyodysenteriae*. O titular da Autorização de Introdução no Mercado especulou que a espectinomicina poderia ter efeito nos agentes patogénicos associados relacionados com a disenteria suína; contudo, tal efeito não foi formalmente demonstrado *in vivo* em agentes patogénicos específicos.

Os dados de suscetibilidade *in vitro* para *Escherichia coli* e *Salmonella* não eram exaustivos mas, entre eles, existiam dados oriundos de um recente estudo pan-europeu relativo à CIM, realizado em conformidade com as boas práticas laboratoriais (BPL), que incluiu 100 isolados de *E. coli* e 100 isolados de *Salmonella* derivados de casos clínicos. Neste estudo, o intervalo da CIM variou desde 4:8 µg/ml até $\geq 256:512$, com valores elevados da CIM₉₀ > 256 µg/ml para a espectinomicina e uma distribuição aparentemente bimodal. Isto é indicativo de uma taxa significativa de resistência elevada, apesar de não se ter definido qualquer limite clínico sólido. Tal pode dever-se, em parte, à resistência natural observada nessas espécies bacterianas.

A eficácia clínica no regime posológico proposto de 10 mg/kg de peso corporal (pc) durante 7 dias na disenteria suína foi suportada por dois ensaios em duplicado realizados em condições laboratoriais e por dois estudos clínicos de campo. Estes não estiveram em conformidade com as BPL ou com as boas práticas clínicas (BPC) e a patologia clínica e bacteriológica-alvo não foi devidamente definida nos relatórios do estudo. Também num dos estudos de campo, a patologia-alvo foi uma infeção entérica e respiratória mista envolvendo *Salmonella* e *Mycoplasma*, o que é apenas fracamente relevante para a indicação reivindicada. Foi igualmente demonstrado que a associação lincomicina-espectinomicina é superior a cada uma das substâncias ativas individuais. Apesar de, nesses estudos, as doses terem sido expressas como concentrações na água de beber, só possibilitando o cálculo das doses reais em termos de mg/kg pc, as estimativas foram consideradas suficientemente próximas do regime recomendado. Mais ainda, o regime posológico harmonizado é o recomendado numa vasta maioria dos Estados-Membros.

Tendo tomado todos estes dados em linha de conta, o CVMP considerou que esta indicação pode ser mantida.

Em suporte da indicação para a enteropatia proliferativa causada por *Lawsonia intracellularis*, foi fornecida uma revisão da literatura sobre os dados de suscetibilidade *in vitro*, além de dois estudos mais antigos sobre a eficácia clínica.

Os resultados dos dados CIM da literatura, que se referem apenas a uns quantos isolados, apontam globalmente para valores elevados da CIM no caso tanto da lincomicina como da espectinomicina. Não existe um limite clínico estabelecido.

Num estudo de desafio de BPL, os suínos foram tratados com a dose recomendado de 10 mg/kg pc, mas para 21 dias ao invés de 7 dias. A associação demonstrou a existência de efeitos benéficos em termos de redução das lesões e parâmetros de avaliação final zootécnicos, e a libertação bacteriana foi totalmente suspensa. A associação foi superior à lincomicina isoladamente. Num estudo de campo multicêntrico e em conformidade com as BPC, os suínos foram tratados conforme recomendado e a medicação com o Linco-Spectin 100 durante 7 e 14 dias foi eficaz no tratamento de ileite em suínos; não se observou qualquer benefício no tratamento de suínos com ileite por mais de 7 dias.

Ainda que os escassos dados disponíveis indiquem que a atividade *in vitro* das substâncias ativas contra *L. intracellularis* é fraca, considerando a finalidade terapêutica já explorada do medicamento na UE e que os relatórios de farmacovigilância não apresentam quaisquer notificações por falta de eficácia, é possível afirmar que a situação clínica não está diretamente correlacionada com a eficácia clínica do medicamento. Tal pode dever-se à ação intracelular e extracelular combinada da lincomicina e da espectinomicina, respetivamente. Além disso, a *L. intracellularis*, tal como *Brachyspira* spp. e outros organismos intestinais atípicos, está provavelmente dependente das patologias provocadas no intestino por outras bactérias.

Tendo tomado todos estes dados em linha de conta, o CVMP considerou que esta indicação pode ser aceite.

O intervalo de segurança proposto de 0 dias foi devidamente suportado por um estudo dos resíduos no qual os suínos foram tratados com o regime posológico harmonizado proposto de 10 mg/kg pc/dia durante 7 dias, e é considerado aceitável pelo CVMP.

Considerando o âmbito deste procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 34.º, a indicação proposta para *L. intracellularis* em suínos foi considerada aceitável. Relativamente à *B. hyodysenteriae*, incluindo os pontos já mencionados, foram identificados diversos problemas:

- Todos os autores modernos parecem concordar que existe uma resistência disseminada da *B. hyodysenteriae* à lincomicina, apesar de não existir um limite clínico disponível e de se desconhecer até que ponto as estirpes com CIM aumentadas são clinicamente resistentes;
- Não existem novos ensaios clínicos, ensaios de campo ou publicações que demonstrem a eficácia da associação lincomicina-espectinomicina contra os surtos modernos de disenteria suína e com base nos atuais regimes posológicos aprovados.

Contudo, o CVMP concluiu que, considerando o âmbito deste procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 34.º, a indicação para a *B. hyodysenteriae* deve ser mantida.

Não obstante, deve ser incluída na secção 4.4 uma clara advertência quanto à possibilidade de falha do tratamento devido a estirpes clinicamente resistentes na *B. hyodysenteriae* e enterobactérias (*E. coli*) associadas. Advertência especiais para cada espécie-alvo do Resumo das Características do Medicamento (RCM). Devem também ser adicionadas informações quanto à suscetibilidade diminuída disseminada na *B. hyodysenteriae* e quanto à distribuição bimodal na *E. coli*, na secção 5.1.

Propriedades farmacodinâmicas. Do mesmo modo, informações sobre a falta de dados relativamente ao desenvolvimento de resistência em *L. intracellularis* devem ser incluídas nas secções supramencionadas do RCM.

Frangos

A indicação para a doença respiratória crónica (DRC) associada ao *Mycoplasma gallisepticum* e à *E. coli* foi suportada por dois estudos recentes sobre a CIM e por dados CIM de literatura mais antiga. Adicionalmente, além dos antigos estudos de eficácia clínica experimentais e de campo, foi apresentado um estudo recente de desafio patenteado, no qual um total de 210 frangos foram utilizados para testar a eficácia do medicamento contra infeções induzidas por *E. coli* e/ou *M. gallisepticum*.

No RCM harmonizado proposto, foram eliminadas todas as referências ao tratamento profilático, ponto este que foi confirmado pelo CVMP.

Entre os dados de suscetibilidade *in vitro* relativos ao *M. gallisepticum*, foi realizado um novo estudo sobre a CIM da lincomicina-espectinomicina (relação 1:2) em 60 isolados, o qual demonstrou a existência de um intervalo da CIM de [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml], e valores de CIM₅₀/CIM₉₀ correspondentes a 0,5:1 e 2:4 µg/ml, respetivamente. Globalmente, considerando também os dados

mais antigos da literatura, os intervalos relativamente estreitos das CIM e os valores baixos da CIM₅₀ e da CIM₉₀, juntamente com uma distribuição monomodal, são indicativos de um nível de resistência baixo, que parece não estar a evoluir. A associação poderá ter um efeito sinérgico no *Mycoplasma*, mas a significância clínica deste dado não foi investigada.

No caso da *E. coli*, um recente estudo pan-europeu relativo à CIM, que incluiu 67 isolados de frango e 33 isolados de peru, demonstrou um amplo intervalo da CIM (de 2:4 a $\geq 256:512$ µg/ml), uma elevada CIM₉₀ (256 µg/ml) da espectinomicina e uma distribuição bimodal. Globalmente, e considerando também os dados mais antigos da literatura, foi sugerida uma taxa de resistência clínica de pelo menos 10%. Tal pode dever-se, em parte, à resistência natural. Contudo, mais uma vez, não foi estabelecido qualquer limite sólido. Não existem evidências de que esta situação esteja a evoluir.

Com base nas propriedades farmacocinéticas da espectinomicina, sabe-se que apenas quantidades insignificantes são absorvidas a partir do intestino e que, em qualquer caso, os níveis sanguíneos não atingem concentrações CIM no interior do trato respiratório dos frangos após a administração oral; além disso, a espectinomicina é polar e não atravessa prontamente as membranas e se distribui no compartimento intracelular. Com base nos testes *in vitro*, colocou-se a hipótese da produção de um metabolito ou produto de decomposição da espectinomicina no intestino capaz de chegar ao local da infeção e interferir com a aderência da *E. coli* às mucosas respiratórias. Contudo, tal hipótese não foi validada (Goren *et al.*, 1988)². Consequentemente, desconhece-se o valor de um medicamento de associação para esta indicação *versus* um medicamento em monoterapia (por exemplo, lincomicina).

Diversos estudos laboratoriais antigos de desafio demonstraram a eficácia da associação contra inoculações experimentais com *Mycoplasma spp.* e/ou *E. coli* em frangos. A eficácia aparentou ser superior à da lincomicina isoladamente, e ligeiramente superior à da espectinomicina isoladamente. Contudo, os regimes posológicos utilizados eram muito pouco claros e variavam possivelmente desde a dose proposta de 50 mg/kg pc/dia até à dose mais elevada aprovada de 150 mg/kg pc. Num estudo de desafio recentemente apresentado, realizado em conformidade com as BPC, demonstrou-se que o medicamento utilizado numa dose de 50 mg/kg/dia durante 7 dias foi eficaz na redução dos sinais clínicos e lesões associados à infeção experimental por *E. coli* e/ou *M. gallisepticum* em frangos, apesar de a taxa de reisolamento bacteriano ter sido alta (e a sua redução não estatisticamente significativa para a *E. coli*) e de os valores da CIM das estirpes infecciosas se situarem na extremidade mais baixa do intervalo determinado nos estudos da CIM. Este estudo foi a única demonstração formal do benefício da dose de 50 mg/kg pc, e o desafio obtido foi apenas ligeiro a moderado, sem qualquer caso de mortalidade observado.

Normalmente, os estudos de campo mais antigos utilizavam um regime posológico de 150 mg/kg pc numa primeira fase, seguido por 50 mg/kg pc numa segunda fase; estes foram considerados pouco relevantes, na medida em que se centram na profilaxia sistemática e em parâmetros de avaliação final zotécnicos/económicos. A dose harmonizada de 50 mg/kg pc é, globalmente, a dose mais baixa aprovada entre as autorizações nacionais e a recomendação mais frequente apenas para tratamento.

Na medida em que a espectinomicina é fracamente absorvida pelo trato gastrointestinal e não atravessa prontamente as membranas, a sua eficácia pode estar ligada, pelo menos em parte, a efeitos não específicos na flora intestinal ou aos efeitos de um metabolito.

Adicionalmente, foi referida a utilização de longa duração do medicamento e a ausência de falta de eficácia notificada nos dados de farmacovigilância.

O intervalo de segurança é suportado por um estudo no qual os frangos foram tratados com 500 mg/kg pc durante a primeira semana de vida e com 60 mg/kg durante a terceira semana de vida; o

² Goren E, de Jong WA, Doornenbal P. Therapeutic efficacy of medicating drinking water with spectinomycin and lincomycin-spectinomycin in experimental *Escherichia coli* infection in poultry. *Vet Q.* 1988 Jul; 10(3): 191-7

seguimento da depleção só foi realizado após a segunda fase. O intervalo de segurança de 5 dias proposto é considerado suficiente pelo CVMP quando os frangos são tratados com o regime posológico harmonizado proposto de 50 mg/kg pc/dia durante 7 dias.

Após uma avaliação global no contexto da harmonização de um medicamento já aprovado, e pelos motivos enumerados de seguida, o CVMP considerou que a dose de 50 mg/kg pc durante 7 dias pode ser aceite como a dose harmonizada em frangos:

- Uma dose de 50 mg/kg pc é a recomendação mais frequente para “tratamento” entre os RCM abrangidos. Em diversos outros RCM, a dose é expressa como uma concentração na água de beber que ascende a cerca de 50 mg/kg pc numa parte significativa dos animais;
- No estudo de eficácia clínica recentemente fornecido, o medicamento induziu claramente a melhoria dos sinais clínicos da DRC e reduziu a extensão da invasão bacteriana. Foi o único ensaio disponível no qual foi demonstrado de forma sólida que a dose de 50 mg/kg pc é benéfica num contexto de tratamento, apesar de o desafio ter sido bastante ligeiro (por exemplo, não se registou qualquer caso de mortalidade);
- A resistência aos compostos abrangidos nas bactérias-alvo não demonstra qualquer evolução desfavorável ao longo do tempo nem qualquer preocupação extraordinária relativamente a outros compostos utilizados de forma semelhante;
- No caso de o medicamento ser retirado em frangos, pode ocorrer um desvio nocivo para o uso de outras moléculas consideradas mais importantes para a saúde pública (por exemplo, fluoroquinolonas).

Por conseguinte, o CVMP considerou que a indicação nos frangos deve ser mantida, embora deva ser adaptada do seguinte modo: “Para o tratamento e prevenção da DRC causada por *Mycoplasma gallisepticum* e *E. coli*, associada a uma taxa de mortalidade baixa. É necessário estabelecer a presença da doença na exploração antes da utilização do medicamento.”

Avaliação benefício-risco

Introdução

Esta avaliação benefício-risco é realizada no contexto do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE que, no presente procedimento, tem por finalidade a harmonização em toda a UE das condições de autorização para o medicamento Linco-Spectin 100 (e nomes associados). A consulta leva à harmonização completa da informação do medicamento. Esta avaliação centra-se em questões relacionadas com a harmonização que podem alterar o perfil benefício-risco.

Linco-Spectin 100 (e nomes associados) é um pó para utilização na água de beber que contém as substâncias ativas lincomicina (222 mg/g) e espectinomicina (444,7 mg/g). Este medicamento foi autorizado em 24 Estados-Membros da UE. A primeira Autorização de Introdução no Mercado foi concedida em 1972.

Avaliação dos benefícios

Benefícios diretos

Suínos

O medicamento é utilizado nas indicações propostas (disenteria suína e enteropatia proliferativa) há já várias décadas em muitos Estados-Membros da UE, tendo por base os espectros de atividade complementar da lincomicina e da espectinomicina nos agentes patogénicos principais,

B. hyodysenteriae e *L. intracellularis*, e nos agentes patogénicos entéricos potencialmente associados, como a *E. coli*.

A eficácia clínica na disenteria suína com um regime posológico próximo do regime harmonizado recomendado de 10 mg/kg pc durante 7 dias é suportada por estudos clínicos de campo e laboratoriais mais antigos, apesar da sua não conformidade com as BPL e as BPC e de os critérios clínicos e bacteriológicos para a inclusão nem sempre se apresentarem definidos com precisão nos relatórios dos estudos. Foi demonstrado que a lincomicina e a espectinomicina são mais eficazes do que cada uma das substâncias individuais.

A eficácia clínica contra a enteropatia proliferativa é consubstanciada por um estudo laboratorial em conformidade com as BPL e um estudo de campo multicêntrico em conformidade com as BPC, excetuando o facto de, no estudo laboratorial, os animais terem sido tratados durante 21 dias. Foi demonstrado que a associação é superior à lincomicina isoladamente. No estudo de desafio, a infeção bacteriana foi, aparentemente, erradicada.

Os dados da literatura indicam que a suscetibilidade diminuída na *B. hyodysenteriae* poderá ser compensada, até certo ponto, pelas concentrações altas atingidas a nível local. Apesar da fraca atividade *in vitro* das substâncias ativas contra a *L. intracellularis*, a associação pode ser eficaz devido à ação intracelular e extracelular combinada da lincomicina e da espectinomicina, respetivamente. Além disso, a eficácia pode ser influenciada pelas patologias provocadas no intestino por diversas bactérias entéricas associadas.

Os relatórios de farmacovigilância não apontaram para uma falta de eficácia do Linco-Spectin 100 nas indicações harmonizadas recomendadas nos suínos.

Frangos

Nos frangos, o medicamento já se encontra indicado em muitos Estados-Membros da UE para o tratamento da DRC, associada a *Mycoplasma* e/ou *E. coli*. A recomendação posológica mais frequente para o tratamento é de 50 mg/kg pc/dia; poucos RCM recomendam a dose de 150 mg/kg pc e alguns outros indicam apenas uma concentração na água, que corresponde aproximadamente a 50 mg/kg pc.

Apesar de o mecanismo de ação a nível sistémico da espectinomicina administrada por via oral não ser elucidado, o seu benefício clínico e o benefício da associação aparentam ter sido demonstrados em vários estudos de desafio laboratorial mais antigos; contudo, os regimes posológicos aplicados nesses estudos só podem ser estimados, e variam, provavelmente, desde a dose harmonizada de 50 mg/kg pc/dia até pelo menos a dose mais alta aprovada de 150 mg/kg pc/dia. Os estudos de campo mais antigos foram realizados num contexto de profilaxia sistemática e utilizaram regimes posológicos de duas fases; as condições desses estudos não proporcionam suporte para a dose proposta de 50 mg/kg pc.

Num estudo de desafio recentemente apresentado, realizado em conformidade com as BPC, demonstrou-se que o medicamento utilizado numa dose de 50 mg/kg/dia durante 7 dias foi eficaz na redução dos sinais clínicos e lesões associados à infeção experimental por *E. coli* e/ou *M. gallisepticum* em frangos, apesar de a taxa de reisolamento bacteriano ter sido alta, com uma redução não estatisticamente significativa para a *E. coli*, e de a CIM das estirpes infecciosas ter sido baixa em comparação com a maioria das estirpes de campo. Este estudo é a única demonstração formal do benefício da dose de 50 mg/kg pc e o desafio obtido foi apenas ligeiro a moderado, sem qualquer caso de mortalidade observado.

Os relatórios de farmacovigilância não apontaram para uma falta de eficácia do Linco-Spectin 100 na indicação harmonizada proposta nos frangos.

Benefícios indiretos

Sobretudo no caso das doenças respiratórias em frangos, a disponibilidade do Linco-Spectin 100 poderá limitar a utilização de outros antimicrobianos considerados como mais críticos para a saúde animal e humana (por exemplo, fluoroquinolonas).

Avaliação dos riscos

Na medida em que os regimes posológicos recomendados pelo CVMP não foram aumentados, e as indicações não foram alargadas no que se refere às aprovadas na maioria dos RCM, a avaliação da tolerância nas espécies-alvo não apresenta novos problemas. Existem disponíveis estudos de tolerância antigos para suínos, frangos e perus. A tolerância continua a ser adequadamente refletida pelos textos harmonizados nas secções 4.5 (i) Precauções especiais para utilização em animais, 4.6 Reações adversas (frequência e gravidade) e 4.10 Sobredosagem do RCM.

Do mesmo modo, como os regimes posológicos e as indicações não foram alargados, não se observa qualquer alteração na avaliação da segurança do utilizador.

A segurança do consumidor continua a ser garantida pelos intervalos de segurança harmonizados recomendados de 0 dias nos suínos e de 5 dias nos frangos.

Os regimes posológicos harmonizados recomendados não levaram a um aumento da exposição do ambiente às substâncias ativas.

A possível resistência gerada pelo uso da lincomicina em animais pode ter impacto na saúde animal, incluindo através da resistência cruzada com os macrólidos. A resistência contra os macrólidos e as lincosamidas surgiu entre os agentes patogénicos animais e é frequente em algumas espécies. Na *Brachyspira hyodysenteriae*, praticamente todos os isolados são resistentes, pelo menos no que se refere à suscetibilidade *in vitro* de tipo selvagem. Por conseguinte, apesar de os dados da literatura fornecidos não apresentarem qualquer evolução ao longo do tempo, não é possível excluir a possibilidade de os resultados obtidos nos antigos estudos clínicos, realizados aquando do desenvolvimento do medicamento, não refletirem a eficácia clínica nos surtos modernos de disenteria suína.

Apesar de este risco não ter sido inequivocamente avaliado, a possibilidade de impacto na saúde humana através da resistência cruzada à clindamicina e outras substâncias do grupo dos antibióticos macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas (MLS) é uma realidade. As bactérias humanas e animais partilham os mesmos determinantes da resistência. A resistência pode ser uma preocupação direta quando afeta agentes patogénicos zoonóticos, como *Campylobacter* e *Enterococcus*, ou pode ser transferida horizontalmente para os agentes patogénicos humanos através de elementos genéticos móveis. Os antimicrobianos MLS são indicados pela OMS (AGISAR, 2009)³ como tendo uma importância crítica para o tratamento de determinadas infeções zoonóticas nos seres humanos (como as infeções por *Campylobacter*).

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

O potencial risco de desenvolvimento de resistência com possível impacto na eficácia do medicamento e, globalmente na saúde animal e humana, é limitado através das seguintes medidas:

- Restrição das indicações às indicações adequadamente consubstanciadas pelos dados da eficácia,
- Eliminação de todas as recomendações para o uso profilático,

³ Relatório da primeira reunião do Grupo Consultivo da OMS para a Vigilância Integrada da Resistência Antimicrobiana (AGISAR), 15-19 de junho de 2009.
http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

- Inclusão de informações acerca do estado da resistência e advertências relacionadas com uma utilização prudente em termos de resistência, nas secções 4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo, 4.5 (i) Precauções especiais para utilização em animais e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas do RCM.

Avaliação do perfil benefício-risco

Na sequência da avaliação dos dados disponíveis, o CVMP considerou que o perfil benefício-risco para a espécie-alvo suínos continua a ser positiva. O possível impacto na eficácia clínica da taxa de resistência *in vitro* alta evidenciada na *B. hyodysenteriae* não foi avaliado em recentes estudos clínicos; contudo, no contexto deste procedimento de consulta nos termos do artigo 34.º, destinado a harmonizar as condições de autorização de um medicamento já aprovado, considerou-se que, por esse motivo, a indicação não deve ser removida.

Nos frangos, para refletir o facto de, no único estudo que demonstra formalmente a eficácia da dose de 50 mg/kg contra os sinais clínicos e lesões da DRC, o desafio ter sido ligeiro a moderado, sem o registo de qualquer caso de mortalidade, propõe-se uma alteração da indicação do seguinte modo:

“Para o tratamento e prevenção da doença respiratória crónica (DRC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* e *Escherichia coli*, e associada a uma taxa de mortalidade baixa.

É necessário estabelecer a presença da doença na exploração antes da utilização do medicamento.”

O perfil benefício-risco global do medicamento para utilização em suínos e frangos foi considerado positivo, sujeito às alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

2. Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- o CVMP concluiu que o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o CVMP reviu o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e teve em conta todos os dados globais submetidos,

o CVMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado relativas a Linco-Spectin 100 e nomes associados, conforme indicada no Anexo I, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome do medicamento veterinário> 222 mg/g + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância(s) ativa(s):

Lincomicina (como cloridrato de lincomicina)	222 mg/g
Espectinomicina (como sulfato de espectinomicina)	444,7 mg/g

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para administração na água de bebida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s) alvo

Suínos e galinhas.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies alvo

Suínos:

Para o tratamento e prevenção da disenteria causada por *Brachyspira hyodysenteriae* e para o tratamento e prevenção da enteropatia proliferativa porcina (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis*, e patogénios entéricos associados (*Escherichia coli*).

A presença da doença no grupo deve ser determinada antes do medicamento veterinário ser utilizado.

Aves:

Para tratamento e prevenção da doença respiratória crónica (CRD) causada por *Mycoplasma gallisepticum* e *Escherichia coli* e associada a baixa mortalidade.

A presença da doença no bando deve ser determinada antes do medicamento veterinário ser utilizado.

4.3 Contraindicações

Não administrar em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a algum dos excipientes.

Não administrar em caso de disfunção hepática.

Não permitir que coelhos, roedores (p.ex. chinchilas, hamsters, cobaios), cavalos e ruminantes tenham acesso a água ou alimentos contendo lincomicina. A sua ingestão por estas espécies pode resultar em perturbações gastrointestinais graves.

Não administrar a galinhas poedeiras.

4.4 Advertências especiais para cada espécie alvo

Na *E.coli* uma parte significativa dos isolados apresentam valores elevados de CIM (concentrações inibitórias mínimas) para a associação lincomicina-espectinomicina e podem ser clinicamente resistentes, embora não esteja definido qualquer ponto de rutura microbiológico.

Por dificuldades técnicas a susceptibilidade da *L. intracellularis* é difícil de testar *in vitro*, e não existem dados sobre a resistência da lincomicina-espectinomicina.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A resistência à lincomicina em *B. hyodysenteriae* é generalizada e pode causar falhas de eficácia no tratamento.

É boa prática clínica que o tratamento tenha por base testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional ou a nível da exploração) sobre a suscetibilidade das bactérias alvo.

A utilização do medicamento veterinário fora das indicações aprovadas no RCMV pode aumentar o risco de desenvolvimento e seleção de bactérias resistentes e reduzir a eficácia do tratamento com macrólidos devido ao potencial de resistência cruzada.

A administração oral de medicamentos contendo lincomicina está indicado apenas em suínos e galinhas.

Não permitir o acesso à água medicada por parte de animais de outras espécies. A lincomicina pode causar perturbações gastrointestinais graves nessas espécies.

A administração prolongada ou repetida deve ser evitada, melhorando as boas práticas de manejo e de desinfecção.

O diagnóstico deve ser revisto se não se observar melhoria ao fim de 5 dias de tratamento.

Os animais doentes têm o apetite reduzido e o seu padrão de consumo de água está alterado, pelo que em animais mais severamente afetados pode ser necessário instituir terapêutica parenteral.

Este pó é apenas para utilizar na água de bebida e deve ser diluído antes da administração.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a lincomicina, espectinomina ou farinha de soja devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Devem ser tomadas precauções para não levantar pó nem inalar poeiras. Evitar o contacto com a pele e olhos.

Durante a manipulação e administração do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por máscaras anti pó (meia máscara descartável com respirador em conformidade com a Norma Europeia EN149 ou respirador não descartável conforme com a Norma Europeia EN140 com filtra EN 143), luvas e óculos de segurança.

Após contacto com o medicamento veterinário, lavar imediatamente as mãos e qualquer área de pele exposta com água e sabão.

Após exposição e em caso de aparecimento de sintomas como *rash* cutâneo ou irritação ocular persistente, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

No início do tratamento foram observados casos de diarreia ou fezes moles e/ou inflamação da região perianal. Estas manifestações desaparecem por si só ao fim de 5 a 8 dias, sem necessidade de interromper o tratamento.

Foram também observados casos raros de irritabilidade/excitação, *rash* cutâneo/prurido.

Reações alérgicas/hipersensibilidade são raras mas podem ocorrer e nesse caso o tratamento deve ser interrompido. Deve ser instituído um tratamento sintomático.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)

- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Suínos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e a lactação. Os estudos de laboratório efetuados em cães e ratinhos não revelaram quaisquer efeitos reprodutivos, fetotóxicos ou teratogênicos da lincomicina ou espectinomicina.

A lincomicina é excretada no leite.

Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo veterinário responsável.

Galinhas

Não utilizar em aves em postura.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em geral, deve ser evitada a mistura com outros medicamentos.

A associação de lincosamidas e macrólidos é antagonista devido a ligação competitiva nos respetivos locais alvo. A associação com anestésicos pode conduzir a um possível bloqueio neuromuscular.

Não administrar com caulino ou pectina pois impedem a absorção da lincomicina. Se for obrigatória a co administração, deve ser respeitado um intervalo de duas horas entre as administrações.

4.9 Posologia e via de administração

Para administração na água de bebida.

As doses recomendadas são:

Suínos: 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg espectinomicina/kg pc/dia, durante 7 dias. Esta quantidade corresponde a 15 mg de pó/kg pc/dia durante 7 dias.

Galinhas: 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg espectinomicina/kg pc/dia, durante 7 dias. Esta quantidade corresponde a 75 mg de pó/kg pc/dia durante 7 dias.

O tratamento deve ser iniciado logo que surjam os primeiros sinais clínicos.

Na preparação da água de bebida, a taxa de incorporação do medicamento veterinário na água depende do peso corporal dos animais e do seu atual consumo diário de água.

Para assegurar a administração da dose correta e evitar a subdosagem, o peso corporal médio do grupo de animais e o seu consumo de água diário deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível.

A água medicada deve ser a única fonte de água de bebida durante o tratamento. A água medicada não consumida em 24 horas deve ser descartada.

No caso de doença acompanhada por uma significativa diminuição no consumo de água, pode ser necessário recorrer a tratamento parenteral.

Utilizar as indicações seguintes como base de um cálculo com precisão da taxa de incorporação do medicamento na água de bebida.

Suínos:

Para determinar o volume de diluição (em litros de água de bebida) para 150 g do medicamento veterinário, utilizar a fórmula seguinte:

$$\text{Volume (L) para 150 g do medicamento veterinário} = \frac{10.000 \times [\text{consumo de água diário por animal (L)}]}{\text{Peso corporal médio de um suíno (kg)}}$$

Nos suínos, 150 g do medicamento veterinário corresponde a dose para 10.000 kg de peso corporal por dia.

Como indicação, o consumo normal de água varia cerca de 0,15 L/kg pc/dia. A tabela seguinte mostra o volume de água a usar para diluir 150 g do medicamento veterinário.

Consumo de água	150 g de pó = 100 g de atividade antibiotic, deve ser diluído em...
0,1 L/kg p.c./dia	1.000 L de água de bebida
0,15 L/kg p.c./dia	1.500 L de água de bebida
0,2 L/kg p.c./dia	2.000 L de água de bebida
0,25 L/kg p.c./dia	2.500 L de água de bebida

Galinhas:

Para determinar o volume de diluição (em litros de água de bebida) para 150 g do medicamento veterinário, utilizar a fórmula seguinte:

$$\text{Volume (L) para 150 g do medicamento veterinário} = \frac{2.000 \times [\text{consumo de água diário por ave (L)}]}{\text{Peso corporal médio de uma ave (kg)}}$$

150 g do medicamento veterinário corresponde a dose para 2.000 kg de peso corporal por dia.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

No caso de uma sobredosagem em suínos, pode ser observada uma alteração da consistência das fezes (fezes moles e/ou diarreia).

Em galinhas tratadas com uma dose várias vezes superior à recomendada, foi observado o alargamento cecal e conteúdo cecal anormal.

No caso de sobredosagem acidental, o tratamento deve ser interrompido e recomeçado com a dose recomendada.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos:

Carne e vísceras: zero dias

Aves:

Carne e vísceras: 5 dias

Não é autorizada a administração em aves produtoras de ovos para consumo humano, incluindo frangas de recria que sejam destinadas a produzir ovos para consumo humano.

Os animais não devem ser abatidos para consumo humano durante o tratamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, associações com lincomicina.
Código ATCvet: QJ01FF52

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

“Nome do medicamento veterinário (completar a nível nacional)” pó solúvel é uma associação de dois antibióticos, lincomicina e espectinomicina, que têm um espectro de actividade complementar.

Lincomicina

A lincomicina é um antibiótico lincosamida derivado do *Streptomyces lincolnensis* que inibe a síntese proteica. A lincomicina liga-se a nível da subunidade 50 S do ribossoma bacteriano e interfere com o alongamento da cadeia peptídica inibindo a formação da subunidade 50S e estimulando a dissociação do peptidil-RNA_t do ribossoma.

A lincomicina é ativa contra bactérias gram positivas, algumas bactérias gram negativas anaeróbicas (como a *Brachyspira hyodysenteriae*) e micoplasmas. Tem ação reduzida ou inexistente contra bactérias gram negativas como a *Escherichia coli*.

Embora as lincosaminas sejam geralmente consideradas bacteriostáticas, a atividade depende da suscetibilidade do organismo e da concentração do antibiótico. A lincomicina pode ser tanto bacteriostática como bactericida.

A resistência a lincomicina é frequentemente mediada por plasmídeos (genes *erm*) codificadores através de metilases modificando a ligação do local alvo ribossomal e frequentemente conduzindo a resistência cruzada com outros antibióticos do grupo MLSB. Contudo, o mecanismo mais prevalente na *B. hyodysenteriae* e micoplasmas é a alteração do local de ligação através de mutação (resistência cromossômica). A resistência mediada através de efluxo ou inativação enzimática também está descrita. Existe muitas vezes resistência cruzada entre lincomicina e clindamicina.

A resistência a lincomicina pode desenvolver-se rapidamente na *B. hyodysenteriae* e a maioria dos isolados estudados mostram diminuição na suscetibilidade *in vitro*.

Espectinomicina

A espectinomicina é um antibiótico aminociclito derivado do *Streptomyces spectabilis*, tem atividade bacteriostática é ativo contra *Mycoplasma* spp. e algumas bactérias gram negativas como a *Escherichia coli*.

Não está completamente esclarecido o mecanismo pelo qual a espectinomicina administrada por via oral atua nos agentes patogénicos a nível sistémico apesar da fraca absorção. Tal pode dever-se parcialmente a efeitos indiretos na flora gástrica ou por efeito dos metabolitos.

Em muitas bactérias entéricas (como a *E. coli*) desenvolve-se resistência a espectinomicina por mutação cromossômica de um passo. A resistência mediada por plasmídeos é menos comum. Isolados com resistência cromossômica não mostram resistência cruzada com os aminoglicósidos.

Na *E. coli* e na *Salmonella* spp. a distribuição das CIM parece ser bimodal, com um número significativo de isolados com valores elevados; tal pode dever-se parcialmente a resistência natural (intrínseca).

Em estudos *in vitro* e em ensaios clínicos os dados de eficácia mostram que a associação lincomicina-espectinomicina é ativa contra *Lawsonia intracellularis*.

Por dificuldades técnicas a susceptibilidade da *L. intracellularis* é difícil de testar *in vitro*, e não existem dados sobre a resistência da lincomicina-espectinomicina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Lincomicina

Nos suínos, a lincomicina é rapidamente absorvida após administração oral. A administração oral única de cloridrato de lincomicina em doses de aproximadamente 22, 55 e 100 mg/kg peso corporal em suínos resultou em níveis séricos de lincomicina detetados 24-36 horas após administração. O pico de concentração plasmática foi observado 4 horas após a administração. Resultados similares foram observados após uma administração única oral de 4,4 e 11,0 mg/kg peso corporal em suínos. Os níveis séricos foram detetados por 12 a 16 horas e o pico de concentração ocorreu às 4 horas. Uma dose oral única de 10 mg/kg peso corporal foi administrada em suínos para determinar a biodisponibilidade. A absorção oral da lincomicina foi de 53%+- 19%.

Doses repetidas em suínos, de 22 mg/kg peso corporal diariamente durante 3 dias, indicou não haver acumulação de lincomicina nesta espécie, sem níveis séricos detetáveis 24 horas após administração.

Os estudos de farmacocinética em suínos mostram a biodisponibilidade da lincomicina por administração intravenosa, intramuscular ou oral. Nos suínos, o tempo de semi-vida de eliminação médio em todas as vias de administração é 2,82 horas.

Em galinhas tratadas durante 7 dias consecutivos com o medicamento veterinário na água da bebida na dose de 50 mg/kg peso corporal de atividade total (considerando um rácio 1:2 lincomicina:espectinomomicina), o Cmax após a primeira utilização da água medicada foi calculada em 0,0631 µg/ml. A Cmax ocorreu 4 horas após a inclusão da água medicada.

Espectinomomicina

Em estudos realizados em diversas espécies animais demonstrou-se que a espectinomomicina após administração oral, é pouco absorvida pelo intestino (menos do que 4-7%). A espectinomomicina tem pouca afinidade para se ligar às proteínas e é pouco lipossolúvel.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato de sódio
Lactose

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: “*completar a nível nacional*”

Prazo de validade após diluição de acordo com as instruções: 24 horas.

A água medicada que não for consumida no prazo de 24 horas deve ser descartada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar num local seco.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco de PEAD branco de 150 g e 1,5 Kg de pó solúvel oral fechado com tampa branca de PEBD.
Saco em PEAD duplo com 4,5 Kg de pó num recipiente em polipropileno fechado com tampa de polipropileno.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar a nível nacional.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar a nível nacional.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Completar a nível nacional.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Completar a nível nacional.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Completar a nível nacional.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frascos de 150 g e 1,5 kg e recipientes com 4,5 kg

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome do medicamento veterinário> 222 mg/g + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas
Lincomicina (como cloridrato de lincomicina) / espectinomicina (como sulfato de espectinomicina)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Lincomicina (como cloridrato de lincomicina)	222 mg/g
Espectinomicina (como sulfato de espectinomicina)	444,7 mg/g

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para administração na água de bebida.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

150g
1,5 kg
4,5 kg

5. ESPÉCIES ALVO

Suínos e galinhas.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos: Carne e vísceras: zero dias

Aves: Carne e vísceras: 5 dias

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano ou futuras produtoras de ovos para consumo humano.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Prazo de validade após diluição de acordo com as instruções: 24 horas.

A água medicada que não for consumida no prazo de 24 horas deve ser descartada.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar num local seco.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Exclusivamente para uso veterinário – medicamento veterinário sujeito a receita médico veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar a nível nacional.

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar a nível nacional.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

<Nome do medicamento veterinário> 222 mg/g + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:
Completar a nível nacional.

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:
Completar a nível nacional.

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome do medicamento veterinário> 222 mg/g + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Substância(s) ativa(s):

Lincomicina (como cloridrato de lincomicina)	222 mg/g
Espectinomicina (como sulfato de espectinomicina)	444,7 mg/g

Excipientes:

Benzoato de sódio, lactose.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Suínos:

Para o tratamento e prevenção da disenteria causada por *Brachyspira hyodysenteriae* e para o tratamento e prevenção da enteropatia proliferativa porcina (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis*, e patógenos entéricos associados (*Escherichia coli*).

A presença da doença no grupo deve ser determinada antes do medicamento veterinário ser utilizado.

Aves:

Para tratamento e prevenção da doença respiratória crónica (CRD) causada por *Mycoplasma gallisepticum* e *Escherichia coli* e associada a baixa mortalidade.

A presença da doença no bando deve ser determinada antes do medicamento veterinário ser utilizado.

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a algum dos excipientes.

Não administrar em caso de disfunção hepática.

Não permitir que coelhos, roedores (p.ex. chinchilas, hamsters, cobaios), cavalos e ruminantes tenham acesso a água ou alimentos contendo lincomicina. A sua ingestão por estas espécies pode resultar em perturbações gastrointestinais graves.

Não administrar a galinhas poedeiras.

6. REAÇÕES ADVERSAS

No início do tratamento foram observados casos de diarreia ou fezes moles e/ou inflamação da região perianal. Estas manifestações desaparecem por si só ao fim de 5 a 8 dias, sem necessidade de interromper o tratamento.

Foram também observados casos raros de irritabilidade/excitação, *rash* cutâneo/prurido.

Reações alérgicas/hipersensibilidade são raras mas podem ocorrer e nesse caso o tratamento deve ser interrompido. Deve ser instituído um tratamento sintomático.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Comum (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados).

Caso detete efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES ALVO

Suínos e galinhas.

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração na água de bebida.

As doses recomendadas são:

Suínos: 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg espectinomicina/kg pc/dia, durante 7 dias. Esta quantidade corresponde a 15 mg de pó/kg pc/dia durante 7 dias.

Galinhas: 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg espectinomicina/kg pc/dia, durante 7 dias. Esta quantidade corresponde a 75 mg de pó/kg pc/dia durante 7 dias.

O tratamento deve ser iniciado logo que surjam os primeiros sinais clínicos.

Na preparação da água de bebida, a taxa de incorporação do medicamento veterinário na água depende do peso corporal dos animais e do seu atual consumo diário de água.

Para assegurar a administração da dose correta e evitar a subdosagem, o peso corporal médio do grupo de animais e o seu consumo de água diário deve ser determinado tão rigorosamente quanto possível.

A água medicada deve ser a única fonte de água de bebida durante o tratamento. A água medicada não consumida em 24 horas deve ser descartada.

No caso de doença acompanhada por uma significativa diminuição no consumo de água, pode ser necessário recorrer a tratamento parenteral.

Utilizar as indicações seguintes como base de um cálculo com precisão da taxa de incorporação do medicamento na água de bebida.

Suínos:

Para determinar o volume de diluição (em litros de água de bebida) para 150 g do medicamento veterinário, utilizar a fórmula seguinte:

$$\text{Volume (L) para 150 g do medicamento veterinário} = \frac{10.000 \times [\text{consumo de água diário por animal (L)}]}{\text{Peso corporal médio de um suíno (kg)}}$$

Nos suínos, 150 g do medicamento veterinário corresponde a dose para 10.000 kg de peso corporal por dia.

Como indicação, o consumo normal de água varia cerca de 0,15 L/kg pc./dia. A tabela seguinte mostra o volume de água a usar para diluir 150 g do medicamento veterinário.

Consumo de água	150 g de pó = 100 g de atividade antibiotic, deve ser diluído em...
0,1 L/kg p.c./dia	1.000 L de água de bebida
0,15 L/kg p.c./dia	1.500 L de água de bebida
0,2 L/kg p.c./dia	2.000 L de água de bebida
0,25 L/kg p.c./dia	2.500 L de água de bebida

Galinhas:

Para determinar o volume de diluição (em litros de água de bebida) para 150 g do medicamento veterinário, utilizar a fórmula seguinte:

$$\text{Volume (L) para 150 g do medicamento veterinário} = \frac{2.000 \times [\text{consumo de água diário por ave (L)}]}{\text{Peso corporal médio de uma ave (kg)}}$$

150 g do medicamento veterinário corresponde a dose para 2.000 kg de peso corporal por dia.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Este pó é apenas para utilizar na água de bebida e deve ser diluído antes da administração.

A água medicada deve ser a única fonte de bebida durante o tratamento. A água medicada deve ser descartada e substituída por uma nova solução, diariamente.

A administração prolongada ou repetida deve ser evitada, melhorando as boas práticas de manejo e de desinfecção.

O medicamento veterinário deve ser administrado tendo por base testes de suscetibilidade antimicrobiana. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional ou a nível da exploração) sobre a suscetibilidade das bactérias alvo. A utilização do medicamento veterinário fora das indicações aprovadas no resumo das características do medicamento pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes a lincomicina e à espectinomicina e pode reduzir a eficácia do tratamento com outros antimicrobianos da mesma classe ou de classes relacionadas, devido ao potencial de resistência cruzada.

O diagnóstico deve ser revisto se não se observar melhoria ao fim de 5 dias de tratamento.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: zero dias

Aves:

Carne e vísceras: 5 dias

Não é autorizada a administração em aves produtoras de ovos para consumo humano, incluindo frangas de recria que sejam destinadas a produzir ovos para consumo humano.
Os animais não devem ser abatidos para consumo humano durante o tratamento.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar num local seco.

A água medicada que não for consumida no prazo de 24 horas deve ser descartada.

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade indicado no frasco ou no saco. A validade refere-se ao último dia do mês.

Prazo de validade após diluição de acordo com as instruções: 24 horas.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie alvo:

A resistência à lincomicina em *B. hyodysenteriae* é generalizada e pode causar falhas de eficácia no tratamento.

É boa prática clínica que o tratamento tenha por base testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal. Se tal não for possível, o tratamento deve ter em consideração a informação epidemiológica local (regional ou a nível da exploração) sobre a suscetibilidade das bactérias alvo.

A utilização do medicamento veterinário fora das indicações aprovadas no RCMV pode aumentar o risco de desenvolvimento e seleção de bactérias resistentes e reduzir a eficácia do tratamento com macrólidos devido ao potencial de resistência cruzada.

Na *E.coli* uma parte significativa dos isolados apresentam valores elevados de CIM (concentrações inibitórias mínimas) para a associação lincomicina-espectinomicina e podem ser clinicamente resistentes, embora não esteja definido qualquer ponto de rutura microbiológico.

Por dificuldades técnicas a susceptibilidade da *L. intracellularis* é difícil de testar *in vitro*, e não existem dados sobre a resistência da lincomicina-espectinomicina.

Precauções especiais para utilização em animais

A administração oral de medicamentos contendo lincomicina está indicado apenas em suínos e galinhas.

Não permitir o acesso à água medicada por parte de animais de outras espécies. A lincomicina pode causar perturbações gastrointestinais graves nessas espécies.

A administração prolongada ou repetida deve ser evitada, melhorando as boas práticas de manejo e de desinfeção.

O diagnóstico deve ser revisto se não se observar melhoria ao fim de 5 dias de tratamento.

Os animais doentes têm o apetite reduzido e o seu padrão de consumo de água está alterado, pelo que em animais mais severamente afetados pode ser necessário instituir terapêutica parenteral.

Este pó é apenas para utilizar na água de bebida e deve ser diluído antes da administração e não utilizado como pó.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a lincomicina, espectinomicina ou farinha de soja devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Devem ser tomadas precauções para não levantar pó nem inalar poeiras. Evitar o contacto com a pele e olhos.

Durante a manipulação e administração do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por máscaras anti pó (meia máscara descartável com respirador em

conformidade com a Norma Europeia EN149 ou respirador não descartável conforme com a Norma Europeia EN140 com filtra EN 143), luvas e óculos de segurança.

Após contacto com o medicamento veterinário, lavar imediatamente as mãos e qualquer área de pele exposta com água e sabão.

Após exposição e em caso de aparecimento de sintomas como *rash* cutâneo ou irritação ocular persistente, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Gestação e lactação:

Suínos

A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação e a lactação.

Os estudos de laboratório efetuados em cães e ratinhos não revelaram quaisquer efeitos reprodutivos, fetotóxicos ou teratogénicos da lincomicina ou espectinomicina.

A lincomicina é excretada no leite.

Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo veterinário responsável.

Postura de ovos:

Galinhas

Não utilizar em aves em postura.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Em geral, deve ser evitada a mistura com outros medicamentos.

A associação de lincosamidas e macrólidos é antagonista devido a ligação competitiva nos respetivos locais alvo. A associação com anestésicos pode conduzir a um possível bloqueio neuromuscular.

Não administrar com caulino ou pectina pois impedem a absorção da lincomicina. Se for obrigatória a co administração, deve ser respeitado um intervalo de duas horas entre as administrações.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

No caso de uma sobredosagem em suínos, pode ser observada uma alteração da consistência das fezes (fezes moles e/ou diarreia).

Em galinhas tratadas com uma dose várias vezes superior à recomendada, foi observado o alargamento cecal e conteúdo cecal anormal.

No caso de sobredosagem acidental, o tratamento deve ser interrompido e recomeçado com a dose recomendada.

Incompatibilidades:

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Completar a nível nacional.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Propriedades farmacodinâmicas

Lincomicina

A lincomicina é um antibiótico lincosamida derivado do *Streptomyces lincolnensis* que inibe a síntese proteica. A lincomicina liga-se a nível da subunidade 50 S do ribossoma bacteriano e interfere com o alongamento da cadeia peptídica inibindo a formação da subunidade 50S e estimulando a dissociação do peptidil-RNAt do ribossoma.

A lincomicina é ativa contra bactérias gram positivas, algumas bactérias gram negativas anaeróbicas (como a *Brachyspira hyodysenteriae*) e micoplasmas. Tem ação reduzida ou inexistente contra bactérias gram negativas como a *Escherichia coli*.

Embora as lincosaminas sejam geralmente consideradas bacteriostáticas, a atividade depende da suscetibilidade do organismo e da concentração do antibiótico. A lincomicina pode ser tanto bacteriostática como bactericida.

A resistência a lincomicina é frequentemente mediada por plasmídeos (genes *erm*) codificadores através de metilases modificando a ligação do local alvo ribossomal e frequentemente conduzindo a resistência cruzada com outros antibióticos do grupo MLSB. Contudo, o mecanismo mais prevalente na *B. hyodysenteriae* e micoplasmas é a alteração do local de ligação através de mutação (resistência cromossômica). A resistência mediada através de efluxo ou inativação enzimática também está descrita. Existe muitas vezes resistência cruzada entre lincomicina e clindamicina.

A resistência a lincomicina pode desenvolver-se rapidamente na *B. hyodysenteriae* e a maioria dos isolados estudados mostram diminuição na suscetibilidade *in vitro*.

Espectinomicina

A espectinomicina é um antibiótico aminociclito derivado do *Streptomyces spectabilis*, tem atividade bacteriostática é ativo contra *Mycoplasma* spp. e algumas bactérias gram negativas como a *Escherichia coli*.

Não está completamente esclarecido o mecanismo pelo qual a espectinomicina administrada por via oral atua nos agentes patogénicos a nível sistémico apesar da fraca absorção. Tal pode dever-se parcialmente a efeitos indiretos na flora gástrica ou por efeito dos metabolitos.

Em muitas bactérias entéricas (como a *E. coli*) desenvolve-se resistência a espectinomicina por mutação cromossômica de um passo. A resistência mediada por plasmídeos é menos comum. Isolados com resistência cromossômica não mostram resistência cruzada com os aminoglicósidos.

Na *E. coli* e na *Salmonella* spp. a distribuição das CIM parece ser bimodal, com um número significativo de isolados com valores elevados; tal pode dever-se parcialmente a resistência natural (intrínseca).

Em estudos *in vitro* e em ensaios clínicos os dados de eficácia mostram que a associação lincomicina-espectinomicina é ativa contra *Lawsonia intracellularis*.

Por dificuldades técnicas a susceptibilidade da *L. intracellularis* é difícil de testar *in vitro*, e não existem dados sobre a resistência da lincomicina-espectinomicina.

Propriedades farmacocinéticas

Lincomicina

Nos suínos, a lincomicina é rapidamente absorvida após administração oral. A administração oral única de cloridrato de lincomicina em doses de aproximadamente 22, 55 e 100 mg/kg peso corporal em suínos resultou em níveis séricos de lincomicina detetados 24-36 horas após administração. O pico de concentração plasmática foi observado 4 horas após a administração. Resultados similares foram observados após uma administração única oral de 4,4 e 11,0 mg/kg peso corporal em suínos. Os níveis séricos foram detetados por 12 a 16 horas e o pico de concentração ocorreu às 4 horas. Uma dose oral única de 10 mg/kg peso corporal foi administrada em suínos para determinar a biodisponibilidade. A absorção oral da lincomicina foi de 53%+- 19%.

Doses repetidas em suínos, de 22 mg/kg peso corporal diariamente durante 3 dias, indicou não haver acumulação de lincomicina nesta espécie, sem níveis séricos detetáveis 24 horas após administração.

Os estudos de farmacocinética em suínos mostram a biodisponibilidade da lincomicina por administração intravenosa, intramuscular ou oral. Nos suínos, o tempo de semi-vida de eliminação médio em todas as vias de administração é 2,82 horas.

Em galinhas tratadas durante 7 dias consecutivos com o medicamento veterinário na água da bebida na dose de 50 mg/kg peso corporal de atividade total (considerando um rácio 1:2 lincomicina:espectinomicina), o C_{max} após a primeira utilização da água medicada foi calculada em 0,0631 µg/ml. A C_{max} ocorreu 4 horas após a inclusão da água medicada.

Espectinomicina

Em estudos realizados em diversas espécies animais demonstrou-se que a espectinomicina após administração oral, é pouco absorvida pelo intestino (menos do que 4-7%). A espectinomicina tem pouca afinidade para se ligar às proteínas e é pouco lipossolúvel.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.