

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, intervalos de segurança e titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-membros

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI / INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Via de administração
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomicina (como cloridrato de lincomicina)	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos, Aves (frangos de carne)	Oral (via água de bebida)
Dinamarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Cloridrato de lincomicina	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos	Oral
França	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Cloridrato de lincomicina	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos, Frangos	Oral
Alemanha	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albiotic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Cloridrato de lincomicina	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Pó para administração na água de bebida	Suínos	Oral
Hungria	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Cloridrato de lincomicina	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos, Frangos	Administração pela água de bebida
Irlanda	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Cloridrato de lincomicina	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos	Oral (via água de bebida)

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de introdução no mercado	Nome de fantasia	DCI / INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies alvo	Via de administração
Polónia	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 (como cloridrato de lincomicina)	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos, Frangos	Administração pela água de bebida
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomicina	400 mg/g	Pó solúvel oral	Suínos	Administração pela água de bebida

Anexo II

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

Resumo da avaliação científica de Lincocin e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

O Lincocin é um pó para solução oral que contém 400 mg de lincomicina por grama de medicamento veterinário. A substância ativa lincomicina é um antibiótico lincosamida derivado da bactéria *Streptomyces lincolnensis*. É bacteriostática e ativa principalmente contra bactérias Gram-positivas (aeróbicas e anaeróbicas), bactérias Gram-negativas anaeróbicas e micoplasmas.

Em 5 de julho de 2016, a Comissão Europeia enviou uma notificação de consulta ao abrigo do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE à Agência Europeia de Medicamentos para Lincocin e nomes associados. A Comissão Europeia remeteu a questão devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros (UE/EEE) que resultaram em discrepâncias na informação do medicamento de Lincocin e nomes associados (a seguir designados por «Lincocin»).

As principais áreas de falta de harmonização na atual informação do medicamento dizem respeito a:

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

2. Discussão dos dados disponíveis

Suínos

Os suínos já tinham sido autorizados como espécie-alvo para todos os medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta. Relativamente à indicação para o tratamento e a metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* e/ou outras bactérias suscetíveis à lincomicina, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou dados da concentração inibitória mínima (CIM) de vários estudos (incluindo estudos proprietários recentes efetuados em 2016), ensaios clínicos e estudos da bibliografia científica. No que respeita aos dados de suscetibilidade *in vitro*, embora não exista nenhuma metodologia padronizada para a determinação da CIM de antibióticos contra *B. hyodysenteriae*, foi evidente que a maioria dos isolados não se enquadra na aparente população do tipo selvagem. Os dados clínicos fornecidos indicavam que o Lincocin era eficaz no tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*; no entanto, os estudos em questão foram realizados no período de 1977-1993 e as CIM dos isolados não foram determinadas na maioria dos estudos clínicos submetidos. Por conseguinte, o elevado nível de resistência *in vitro* em *B. hyodysenteriae* constitui uma grande incerteza relativamente à eficácia clínica do Lincocin. Além disso, num procedimento de consulta recente ao abrigo do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para todos os medicamentos veterinários que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina para administração por via oral a suínos ou galinhas (EMA/V/A/110)¹, o CVMP concluiu que as indicações relacionadas com a disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* não eram suficientemente sustentadas e deviam ser

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

eliminadas da informação do medicamento. Dado que as conclusões do procedimento de consulta supracitado (EMA/V/A/110) podem ser extrapoladas para o presente procedimento, o CVMP concluiu que esta indicação também deve ser eliminada da informação do medicamento referente ao Lincocin.

Em apoio da indicação para o tratamento e a metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, o titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu dados de suscetibilidade *in vitro*, incluindo um estudo proprietário recente, e dados clínicos, incluindo estudos de campo.

Deve referir-se que não existem procedimentos padronizados para testar a CIM de agentes antimicrobianos contra micoplasmas nem *breakpoints* clínicos, o que tornou difícil a comparação dos resultados dos diferentes estudos. Contudo, com base nos dados de CIM fornecidos, incluindo o estudo realizado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado em 2016, pode concluir-se que o padrão de suscetibilidade de *M. hyopneumoniae* face à lincomicina não se alterou significativamente ao longo dos últimos 20–25 anos.

No que concerne aos dados clínicos, vários dos estudos submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado foram realizados com uma formulação de lincomicina na ração. A bioequivalência entre o pó solúvel e a formulação de pré-mistura foi investigada em dois estudos, mas não foi possível demonstrá-la formalmente. Contudo, dado que os parâmetros farmacocinéticos foram maiores após a administração do pó solúvel e é geralmente reconhecido que os pós solúveis são suscetíveis de resultar numa melhor biodisponibilidade da substância ativa em comparação com as formulações na ração, o CVMP aceitou que os resultados clínicos relativos à formulação de pré-mistura podiam ser extrapolados para o pó solúvel. Alguns dos estudos nos quais a lincomicina foi administrada na ração foram considerados reveladores de um efeito terapêutico e/ou metafilático da lincomicina contra a pneumonia enzoótica. As doses utilizadas nestes estudos estavam em linha com a dose proposta de 10 mg/kg de peso corporal. O titular da Autorização de Introdução no Mercado também forneceu dados adicionais de um estudo que investigou a eficácia da lincomicina na forma de pó solúvel, administrada na água de bebida a suínos numa exploração com problemas conhecidos de pneumonia enzoótica. Globalmente, considerando o âmbito do procedimento, o CVMP entendeu que a indicação «Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*» foi adequadamente justificada.

Além disso, o CVMP considerou que era necessário adicionar a seguinte advertência à secção 4.4 «Advertências especiais para cada espécie-alvo» do Resumo das Características do Medicamento (RCM):

«A suscetibilidade de *Mycoplasma hyopneumoniae* face a agentes antimicrobianos é difícil de testar *in vitro* devido a limitações técnicas. Além disso, existe uma falta de *breakpoints* clínicos tanto para *M. hyopneumoniae* como para *C. perfringens*. Sempre que possível, a terapêutica deve basear-se em informação epidemiológica local (a nível regional, da exploração) relativa à resposta da pneumonia enzoótica/enterite necrótica ao tratamento com lincomicina.»

O regime posológico para a indicação não foi alterado e permaneceu nos 10 mg de lincomicina/kg de peso corporal por dia durante 21 dias consecutivos. Não obstante, a secção 4.9 «Posologia e via de administração» do RCM foi modificada, principalmente com o objetivo de aumentar a clareza.

No que respeita ao intervalo de segurança, foi fornecido pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado um estudo de depleção de resíduos em suínos satisfatório. O número de animais (18 machos castrados e 18 fêmeas) incluídos no estudo e os seus pesos (36,5 a 71 kg) foram adequados. A posologia utilizada (aproximadamente 10 mg de lincomicina/kg de peso corporal/dia administrada na água de bebida) foi considerada representativa da quantidade máxima de lincomicina recomendada para o medicamento veterinário. Os momentos de abate (0 horas após 3 dias de medicação e 0, 6, 12 e 24 horas após 21 dias de medicação) foram bem distribuídos para

sustentar o intervalo de segurança proposto de zero dias. A descrição e a validação do método analítico GC/MS foram consideradas aceitáveis.

Com base nos resultados do estudo e nos cálculos efetuados pelo CVMP, concluiu-se que um intervalo de segurança de zero dias para a carne e as vísceras de suínos poderá não ser seguro para os consumidores, pois o primeiro ponto temporal no qual todas as amostras estavam abaixo dos respetivos limites máximos de resíduos (LMR) foi o das 12 horas. Por conseguinte, foi recomendado um intervalo de segurança de 1 dia para a carne e as vísceras de suínos, dando assim uma margem de segurança suficiente.

Galinhas

As galinhas foram autorizadas como espécie-alvo na Bélgica, na França, na Hungria e na Polónia.

Para apoiar a indicação harmonizada proposta para o tratamento e a metafilaxia da enterite necrótica causada por *Clostridium perfringens*, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou dados de suscetibilidade *in vitro*, incluindo um estudo proprietário recente de 2016, estudos clínicos e dados da bibliografia científica.

Os dados *in vitro* da bibliografia publicada e do próprio estudo do titular da Autorização de Introdução no Mercado indicaram que a distribuição das CIM para a lincomicina era ampla e não unimodal. Por exemplo, os resultados do estudo realizado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado em 2016 com 92 isolados europeus mostraram uma gama de CIM de 0,5 µg/ml a >256 µg/ml e uma distribuição trimodal das CIM para a lincomicina contra *C. perfringens* (picos a 1 µg/ml, 8 µg/ml e >256 µg/ml), com a maioria dos isolados a não se enquadrar na aparente população do tipo selvagem. Isto é semelhante ao observado na maioria dos estudos anteriores. Concluiu-se que o padrão de suscetibilidade de *C. perfringens* face à lincomicina não se alterou significativamente ao longo dos últimos 25 anos. No entanto, não houve provas definitivas de que as estirpes de *C. perfringens* com CIM elevadas para lincomicina sejam clinicamente resistentes. De facto, houve indícios, embora de um modelo de infeção subclínica, de que os valores de CIM acima dos da aparente população do tipo selvagem não se correlacionam necessariamente com uma falta de eficácia clínica da lincomicina (Lanckriet *et al.*, 2010)². Poderá dar-se o caso que concentrações locais intestinais de lincomicina excedam a CIM de isolados do tipo não selvagem.

Um estudo de ajuste da dose investigou o efeito terapêutico de vários níveis de lincomicina administrada através da água de bebida na enterite necrótica em frangos de carne, sob condições naturais simuladas. Calculou-se que uma concentração de 16,9 mg/l era a dose mínima que proporcionaria o efeito máximo; isto corresponde a uma dose calculada de 3,9 mg/kg de peso corporal. A posologia de 3,9 mg/kg de peso corporal foi investigada noutros dois ensaios com esquemas semelhantes, sob condições naturais simuladas. Ambos estes estudos incluíram 1116 aves que foram divididas em grupos de tratamento e de controlo negativo. Em ambos os estudos foram observadas diferenças significativas nas taxas de mortalidade entre as aves tratadas com lincomicina (0% e 0,7%, respetivamente) e controlos negativos (14% e 7,5%, respetivamente). Embora os estudos tenham sido realizados nos EUA na década de 1980 e as CIM dos isolados responsáveis pela enterite necrótica em dois dos estudos não sejam conhecidas, o titular da Autorização de Introdução no Mercado determinou as CIM de isolados de *C. perfringens* obtidos a partir de galinhas nos EUA na década de 1990. Em comparação com isolados mais recentes da UE (2011–2016), as distribuições das CIM são semelhantes, sendo trimodais com os picos a divergirem, quando muito, numa diluição dupla. Como tal, considera-se que estes dados apoiam a extrapolação dos resultados dos estudos supracitados realizados nos EUA na década de 1980 para a situação atual na UE.

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

Em conclusão, considerando que o padrão de suscetibilidade de *C. perfringens* face à lincomicina não se alterou significativamente ao longo dos últimos 25 anos e a ausência de uma correlação definitiva entre as CIM e a eficácia clínica e no contexto do procedimento, o CVMP considerou que a indicação está adequadamente justificada, pelo que as galinhas podem ser mantidas como espécie-alvo.

Para as galinhas, a dose atualmente autorizada e a proposta harmonizada foi administrar 3–6 mg de lincomicina por kg de peso corporal diariamente durante 7 dias consecutivos. Isto parecia estar de acordo com a posologia avaliada nos estudos fornecidos; contudo, o intervalo de doses entre um valor e o seu dobro sem orientações claras para o utilizador final relativamente a quando administrar o medicamento veterinário no limite superior ou inferior do intervalo foi considerado ambíguo. Foi considerado preferível um nível posológico único (ideal); com base nos dados disponíveis e tendo em consideração a variabilidade da ingestão de água e, por conseguinte, da dose ingerida pelos animais tratados, foi proposta uma dose de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 7 dias. Isto excedia a dose mínima eficaz (3,9 mg/kg) estabelecida no estudo de avaliação da dose e situava-se no intervalo testado nos estudos de confirmação da dose e de segurança no animal-alvo. O CVMP reconheceu as dificuldades na determinação de uma dose única e concordou que, embora selecionada de modo algo arbitrário, a proposta para uma dose de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 7 dias é aceitável. A dose mínima eficaz parece ser de aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal e a seleção desta dose resultará num índice terapêutico máximo. No entanto, tendo em consideração a variabilidade na ingestão da substância ativa que pode resultar da administração através da água de bebida e o bom perfil de segurança da lincomicina, foi considerada justificável uma dose superior à dose mínima eficaz.

Além disso, a redação da secção 4.9 «Posologia e via de administração» do RCM foi amplamente modificada, com o objetivo principal de aumentar a clareza.

Relativamente à determinação do intervalo de segurança, não foram realizados estudos de depleção de resíduos com Lincocin em galinhas utilizando um método de ensaio moderno (HPLC). Estão disponíveis estudos mais antigos, utilizando métodos microbiológicos, que indicam que um intervalo de segurança de zero dias poderá ser apropriado; contudo, não se considera que esses estudos tenham sido realizados de acordo com os padrões atuais.

Foi fornecido um estudo atualizado de depleção de resíduos com um pó solúvel que continha uma associação de lincomicina e espectinomicina, e a dose de lincomicina administrada foi aproximadamente 3 a 5 vezes maior do que a dose recomendada para o Lincocin. Os níveis de resíduos nos tecidos foram medidos em amostras compostas de 4 aves aos 0, 2 e 7 dias após o final do tratamento. Aos 2 dias após o final do tratamento, os resíduos no fígado, nos rins e nos músculos estavam todos abaixo dos LMR. Uma amostra composta de músculo em cada três apresentava resíduos ligeiramente acima do LMR (57 µg/kg *versus* 50 µg/kg). Com base no padrão de depleção observado, foi demonstrado que um intervalo de segurança de 5 dias era apropriado para o medicamento veterinário de associação.

O CVMP observou que teria sido preferível um estudo de depleção de resíduos utilizando o próprio Lincocin (ou um medicamento veterinário bioequivalente). Contudo, tendo em consideração o facto de a dose de lincomicina administrada no estudo fornecido ter sido várias vezes maior do que a dose recomendada para o Lincocin e de a duração do tratamento ter sido semelhante, considerou-se que o estudo disponível fornece um resultado bastante conservador, apesar de a possibilidade de interações farmacocinéticas entre a lincomicina e a espectinomicina não ter sido abordada. Por este motivo, foi possível aceitar o estudo supra para a determinação do intervalo de segurança da carne e das vísceras das galinhas para o Lincocin.

Por conseguinte, considerou-se que o intervalo de segurança proposto de 5 dias pode ser considerado seguro para o regime posológico recomendado de 5 mg de lincomicina por kg de peso

corporal por dia durante 7 dias. Além disso, os estudos mais antigos realizados com Lincocin em galinhas, nos quais foi utilizado um método microbiológico para medir os resíduos, fornecem uma garantia adicional de que um intervalo de segurança de 5 dias é seguro para os consumidores.

Relativamente às galinhas poedeiras, não existem dados para sustentar um intervalo de segurança dos ovos; consequentemente, o uso do medicamento veterinário não deve ser autorizado em aves poedeiras produtoras de ovos para consumo humano.

3. Avaliação benefício-risco

Introdução

Esta avaliação benefício-risco é efetuada no contexto do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, que no presente procedimento tem o objetivo de obter harmonização na UE das condições de autorização do medicamento veterinário Lincocin e nomes associados. A consulta leva à harmonização completa da informação do medicamento. Esta avaliação centra-se em questões relativas à harmonização que podem alterar a relação benefício-risco.

O Lincocin é um pó para solução oral que contém 400 mg de lincomicina por grama de medicamento veterinário. A substância ativa lincomicina é um antibiótico lincosamida derivado da bactéria *Streptomyces lincolnensis*. É bacteriostática e ativa principalmente contra bactérias Gram-positivas (aeróbicas e anaeróbicas), bactérias Gram-negativas anaeróbicas e micoplasmas.

Avaliação dos benefícios

As seguintes indicações para Lincocin e nomes associados podem ser sustentadas com base nos dados fornecidos:

Suínos:

Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Galinhas:

Tratamento e metafilaxia da enterite necrótica causada por *Clostridium perfringens*.

Suínos

Em apoio da indicação para o tratamento e a metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, o titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu dados de suscetibilidade *in vitro*, incluindo um estudo proprietário recente, e dados clínicos, incluindo estudos de campo.

Apesar da ausência de procedimentos padronizados para testar a CIM de agentes antimicrobianos contra micoplasmas e *breakpoints* clínicos, com base nos dados de CIM fornecidos, pode concluir-se que o padrão de suscetibilidade de *M. hyopneumoniae* face à lincomicina não se alterou significativamente ao longo dos últimos 20–25 anos.

Os dados clínicos fornecidos demonstraram que o Lincocin era eficaz no tratamento e na metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* quando administrado numa dose de 10 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 21 dias consecutivos.

A relação benefício-risco associada ao uso de Lincocin contra a disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* é considerada negativa devido ao desenvolvimento de resistência adquirida e à elevada incerteza acerca do seu impacto em termos de eficácia *in vivo*. A indicação contra a disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* não podia ser mantida e foi retirada.

Galinhas

Para apoiar a indicação harmonizada proposta para o tratamento e a metafilaxia da enterite necrótica causada por *Clostridium perfringens*, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou dados de suscetibilidade *in vitro*, incluindo um estudo proprietário recente de 2016, estudos clínicos e dados da bibliografia científica.

Os dados *in vitro* da bibliografia publicada e do próprio estudo do titular da Autorização de Introdução no Mercado indicaram que as CIM para a lincomicina tinham intervalos amplos e não eram unimodais. Concluiu-se que o padrão de suscetibilidade de *C. perfringens* face à lincomicina não se alterou significativamente ao longo dos últimos 25 anos. No entanto, não houve provas definitivas de que as estirpes de *C. perfringens* com CIM elevadas para lincomicina sejam clinicamente resistentes.

Os dados clínicos fornecidos demonstraram que o Lincocin era eficaz no tratamento e na metafilaxia da enterite necrótica causada por *C. perfringens* numa dose de 5 mg de lincomicina por kg de peso corporal durante 7 dias consecutivos.

Avaliação dos riscos

Dado que os regimes posológicos recomendados pelo CVMP não foram aumentados e que as indicações não foram alargadas em relação às aprovadas na maioria dos RCM, a avaliação da segurança no animal-alvo e da segurança para o utilizador não apresentou novas questões. As advertências e precauções harmonizadas propostas na informação do medicamento foram consideradas adequadas para garantir a segurança dos utilizadores do medicamento veterinário.

Tendo em consideração os resultados do estudo de depleção de resíduos fornecido e os cálculos efetuados pelo CVMP, foi recomendado um intervalo de segurança de 1 dia.

Com base na documentação fornecida, o intervalo de segurança proposto de 5 dias para a carne e as vísceras de galinhas foi considerado seguro para os consumidores. Dado que não existiam dados para sustentar um intervalo de segurança para galinhas poedeiras, o uso do medicamento veterinário não deve ser autorizado em aves poedeiras produtoras de ovos para consumo humano.

O possível risco para o ambiente não foi considerado como parte desta consulta. No entanto, dado que os regimes posológicos e as indicações não foram alargados, não existe nenhum aumento da exposição do ambiente à substância ativa.

Os riscos associados ao uso de Lincocin e nomes associados são os geralmente atribuídos aos agentes antimicrobianos que são utilizados em animais destinados à produção de alimentos, ou seja, o desenvolvimento de resistência antimicrobiana nas bactérias-alvo, a disseminação de bactérias resistentes/fatores de resistência, etc.

Embora estes riscos não tenham sido inequivocamente avaliados, a possibilidade de impacto na saúde humana através de resistência cruzada à clindamicina e a outras substâncias do grupo dos macrólidos, lincosamidas e estreptograminas é uma realidade. As bactérias dos seres humanos e dos animais partilham os mesmos determinantes de resistência. A resistência pode ser uma preocupação direta quando afeta agentes patogénicos zoonóticos como *Campylobacter* e *Enterococcus*, ou pode ser transferida horizontalmente para agentes patogénicos humanos através de elementos genéticos móveis. Os macrólidos, as lincosamidas e as estreptograminas são agentes antimicrobianos indicados pela OMS (2017)³ como sendo criticamente importantes para o tratamento de certas infeções zoonóticas em seres humanos (tais como infeções por *Campylobacter*).

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

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

O potencial risco de desenvolvimento de resistência, que poderá afetar a eficácia do medicamento veterinário e a saúde global animal e humana, é limitado através do seguinte:

- Restrição das indicações às que são adequadamente corroboradas por dados de eficácia;
- Inclusão de informações relativas ao estatuto de resistência e de advertências acerca do uso prudente no que concerne à 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.
- O RCM harmonizado do Lincocin contém a informação necessária para assegurar a utilização segura e eficaz do medicamento veterinário.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

O Lincocin mostrou ser eficaz no tratamento e na metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* em suínos.

O Lincocin também mostrou ser eficaz no tratamento e na metafilaxia da enterite necrótica causada por *C. perfringens* em galinhas.

Os riscos para os utilizadores foram considerados baixos e encontra-se incluída informação adequada na informação do medicamento para garantir a segurança do utilizador.

Foram estabelecidos intervalos de segurança satisfatórios para garantir a segurança dos consumidores.

Tendo considerado os fundamentos para a consulta e os dados fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, o CVMP concluiu que a relação benefício-risco do medicamento veterinário permanece positiva para utilização em suínos e galinhas, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento.

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

Considerando o seguinte:

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo;
- o CVMP examinou o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado e considerou a totalidade dos dados submetidos;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para o Lincocin e nomes associados, como referido no Anexo I, para os 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 veterinário, Cartonagem e folheto informativo

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Lincocin 400 mg/g pó para administração na água de bebida.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa:

Lincomicina (como cloridrato de lincomicina) 400 mg/g

Excipientes:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para administração na água de bebida.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies alvo

Suínos e frangos.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Suínos

Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*. A presença da doença no grupo deve ser confirmada antes de iniciado o tratamento com o medicamento veterinário.

Frangos

Tratamento e metafilaxia da enterite necrótica causada por *Clostridium perfringens*. A presença da doença no grupo deve ser confirmada antes de iniciado o tratamento com o medicamento veterinário.

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
Não administrar e não permitir o acesso a água medicada com lincomicina, a coelhos, hamsters, cobaias, chinchilas, equídeos ou ruminantes, uma vez que pode causar graves alterações gastrointestinais.
Não administrar em casos conhecidos de resistência a lincosamidas.
Não administrar em casos de disfunção hepática.

4.4 Advertências especiais

O consumo de água medicada pode ser afetado pela severidade da doença. No caso de consumo de água insuficiente, os suínos devem ser tratados por via parenteral.

A sensibilidade do *Mycoplasma hyopneumoniae* aos agentes antimicrobianos é difícil de testar *in vitro* devido a condicionalismos técnicos. Além disso, não existem pontos de rutura microbiológica

para *M. hyopneumoniae* e *C. perfringens*. Sempre que possível, o tratamento deve ter em conta as políticas oficiais e locais (regionais e a nível da exploração) e a informação epidemiológica relativa à resposta a tratamentos de pneumonia enzoótica/enterite necrótica com lincomicina.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve ser preferencialmente baseada na identificação da bactéria alvo e em testes de sensibilidade de bactérias isoladas do animal. Consultar também a informação da secção 4.4. As políticas antimicrobianas oficiais, nacionais, regionais e locais devem ser tidas em consideração quando se utiliza o medicamento veterinário.

A utilização do medicamento veterinário fora das indicações recomendadas no resumo das características do medicamento pode aumentar a prevalência da resistência das bactérias à lincomicina e pode reduzir a eficácia do tratamento com outras lincosamidas, macrólidos e estreptograminas B devido a potencial resistência cruzada.

A utilização prolongada ou repetida deve ser evitada, melhorando as condições de manejo e higiene nas explorações.

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

Este medicamento veterinário contém lincomicina e lactose monohidratada, que podem causar reações alérgicas nalgumas pessoas. As pessoas com hipersensibilidade conhecida à lincomicina ou outra lincosamida, ou à lactose monohidratada, devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Devem tomar-se precauções para evitar a formação de pó ou inalar poeiras.

Deve evitar-se o contacto com a pele e olhos.

Durante o manuseamento e mistura do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por máscara anti pó aprovada (seja uma meia máscara respiratória descartável de acordo com a Norma Europeia EN149 ou uma máscara respiratória não descartável de acordo com a Norma Europeia EN140 com filtro EN143), luvas de proteção e óculos de segurança. Se se desenvolverem sintomas respiratórios após exposição, procurar aconselhamento médico e mostrar esta advertência ao médico.

Em caso de derrame accidental na pele, olhos ou membranas mucosas, lavar completamente a área afetada com água em abundância. Se após exposição ocorrerem sintomas como *rash* cutâneo ou irritação ocular persistente, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

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

Não comer, beber ou fumar durante o manuseamento do medicamento veterinário.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Em ocasiões raras, nos 2 dias seguintes ao início do tratamento, os suínos aos quais foi administrada água medicada com lincomicina podem desenvolver diarreia/fezes moles e/ou tumefação anal ligeira. Em ocasiões raras, alguns suínos podem apresentar vermelhidão da pele e comportamento ligeiramente irritável. Estas situações normalmente resolvem-se espontaneamente em 5-8 dias sem necessidade de descontinuar o tratamento com lincomicina. Em ocasiões raras ocorrem reações alérgicas/hipersensibilidade.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito raros (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo relatos isolados).

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

Os estudos de laboratório efetuados em ratos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, no entanto foi reportada fetotoxicidade. A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação, lactação e postura de ovos nas espécies alvo. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Pode existir antagonismo entre a lincomicina e macrólidos como a eritromicina e outros antibióticos bactericidas; por isso, não é recomendada a administração simultânea do medicamento veterinário, devido à ligação competitiva na subunidade 50S do ribossoma da célula bacteriana.

A biodisponibilidade da lincomicina pode ser reduzida na presença de antiácidos gástricos, carvão ativado, pectina ou caulino.

A lincomicina pode potenciar o efeito de anestésicos bloqueadores neuromusculares e relaxantes musculares.

4.9 Posologia e via de administração

Para administração na água de bebida.

Orientação para administração correta e posologia:

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado da forma mais rigorosa possível, de modo a evitar subdosagens.

A ingestão de água medicada depende do estado fisiológico e clínico dos animais. Para obter a dose correta pode ser necessário ajustar a concentração de lincomicina na água de bebida.

O consumo de água deve ser monitorizado com frequência.

A água medicada deve ser a única fonte de água de bebida para os animais, durante todo o período de tratamento.

Após o final do período de tratamento o sistema de fornecimento de água deve ser adequadamente limpo para evitar consumo de quantidades sub terapêuticas da substância ativa.

Dosagem:

Suínos:

Pneumonia enzoótica: 10 mg lincomicina por kg de peso corporal (correspondente a 25 mg do medicamento veterinário por kg peso corporal) durante 21 dias consecutivos.

Frangos:

Enterite necrótica: 5 mg lincomicina por kg de peso corporal (correspondente a 12,5 mg do medicamento veterinário por kg peso corporal) durante 7 dias consecutivos.

A concentração a usar depende do peso corporal no momento e do consumo de água dos animais e pode ser calculado de acordo com a fórmula seguinte:

Dose (mg medicamento veterinário por Kg peso corporal por dia)	X	Peso corporal médio (kg) dos animais a tratar	= mg medicamento veterinário por litro de água de bebida
Consumo médio diário de água (litro/animal)			

É recomendada a utilização de um equipamento de pesagem adequadamente calibrado se for efetuada uma utilização parcial. A quantidade diária a ser misturada na água de bebida deve ter em consideração que a água medicada deve ser consumida em 24 horas. A água de bebida contendo a

medicação deve ser renovada a cada 24 horas. Não deve estar disponível qualquer outra fonte de água para beber.

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

Uma dose superior a 10 mg de lincomicina por kg de peso corporal pode causar diarreia e fezes soltas em suínos.

Em caso de sobredosagem acidental, o tratamento deve ser suspenso e reiniciado com a dose recomendada.

Não há antídoto específico, o tratamento deve ser sintomático.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos:

Carne e vísceras: 1 dia.

Frangos:

Carne e vísceras: 5 dias.

Não administrar a aves produtoras de ovos destinadas ao consumo humano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos de uso sistêmico; Lincosamidas.

Código ATCvet: QJ01FF02

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A lincomicina é um antibiótico do grupo das lincosamidas derivado do *Streptomyces lincolnensis* que inibe a síntese proteica. A lincomicina liga-se à subunidade 50S do ribossoma bacteriano junto do centro de transferência do peptidilo e interfere com o processo de alongamento da cadeia peptídica, provocando a dissociação prematura do peptidil-RNA do ribossoma.

A lincomicina é ativa contra algumas bactérias gram-positivas (*Clostridium perfringens*) e micoplasmas (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Embora as lincosamidas sejam geralmente consideradas como agentes bacteriostáticos, a atividade depende da sensibilidade do organismo e da concentração do antibiótico. A lincomicina pode ser bactericida ou bacteriostática.

A resistência à lincomicina é frequentemente conferida por fatores transmitidos por plasmídeos (genes *erm*) que codificam metilases modificando o local de ligação do ribossoma e frequentemente levando a resistência cruzada com outros antimicrobianos dos grupos dos macrólidos, lincosamidas e estreptograminas. No entanto, o mecanismo mais prevalente em micoplasmas é a alteração do local de ligação através de mutações (resistência cromossômica). A resistência à lincomicina mediada por bombas de efluxo, ou por inativação de enzimas, também foi descrita. Muitas vezes, existe resistência cruzada completa entre lincomicina e clindamicina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos suínos a lincomicina é rapidamente absorvida após administração oral. Nos suínos, uma dose única oral de cloridrato de lincomicina, na dose aproximada 22, 55 e 100 mg/Kg peso corporal, resultou em níveis plasmáticos de lincomicina durante 24-36 horas após administração. A concentração máxima foi obtida 4 horas após administração. Resultados similares foram observados após doses únicas orais de 4,4 e 11,0 mg/kg peso corporal em suínos. Foram detetados níveis durante 12 a 16 horas, com pico de concentração às 4 horas. Foi administrada uma dose oral única de 10 mg/Kg peso corporal para estabelecer a biodisponibilidade. A absorção oral de lincomicina foi estabelecida em 53% +/- 19%.

A administração repetida diária a suínos de doses de 22 mg lincomicina/Kg peso corporal durante 3 dias não mostrou acumulação de lincomicina nem níveis detetáveis de antibiótico 24 horas após administração.

Atravessando a barreira intestinal a lincomicina é amplamente distribuída por todos os tecidos, especialmente pulmões e cavidades articulares; o volume de distribuição é cerca de 1 litro. A semi vida de eliminação é superior a 3 horas. Aproximadamente 50% da lincomicina é metabolizada no fígado. A lincomicina é sujeita a circulação entero hepática. A lincomicina é eliminada de forma inalterada ou na forma de vários metabolitos na biliar e urina. No intestino são observadas concentrações elevadas da forma ativa.

Em frangos, foi administrado cloridrato de lincomicina na água de bebida aproximadamente 34 mg/litro (5,1-6,6 mg/kg peso corporal) durante 7 dias. Mais de 75% dos resíduos totais no fígado são metabolitos. A semi vida de eliminação da lincomicina não metabolizada diminuiu de forma ligeiramente mais rápida ($t_{1/2}$ = 5,8 horas) do que os resíduos totais. A lincomicina e um metabolito não conhecido representam >50% dos resíduos no músculo às zero horas. Durante o tratamento a excreção foi maioritariamente de lincomicina não metabolizada (60-85%).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Sílica coloidal anidra
Lactose monohidratada

6.2 Incompatibilidades

Não misturar com qualquer outro medicamento veterinário.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 5 anos.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: usar imediatamente.
Prazo de validade após diluição ou reconstituição de acordo com as instruções: 24 horas.

6.4. Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Embalagens brancas em polietileno de alta densidade (PEAD) com 150 g ou 1,5 kg de pó para administração na água de bebida, fechados com tampa em polietileno de baixa densidade (PEBD).

Apresentações:
Embalagem de 150 g
Embalagem de 1,5 kg

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

A completar localmente.

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

A completar localmente.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

A completar localmente.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

A completar localmente.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Classificação quanto à prescrição: Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.
Administração sob controlo ou supervisão do médico veterinário.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Embalagens de 150 g or 1,5 kg

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Lincocin 400 mg/g pó para administração na água de bebida
Lincomicina (como cloridrato de lincomicina)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada g contém 400 mg lincomicina (como cloridrato de lincomicina).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para administração na água de bebida.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

150 g
1,5 kg

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos e frangos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Antes de usar, ler o folheto informativo.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de usar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Suínos: carne e vísceras: 1 dia.

Frangos: carne e vísceras: 5 dias.

Não administrar a aves produtoras de ovos destinadas ao consumo humano.

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

Antes de usar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}: MMM/AA

Após a primeira abertura: usar imediatamente.

Após diluição ou reconstituição de acordo com as instruções: usar no prazo de 24 horas.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Nenhumas.

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

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

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

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

Não aplicável.

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

Não aplicável.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}:

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO:

Lincocin 400 mg/g pó para administração na água de bebida.

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 e <fabricante responsável pela liberação dos lotes >:
A completar localmente.

Fabricante responsável pela liberação dos lotes:
A completar localmente.

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Lincocin 400 mg/g pó para administração na água de bebida.
Lincomicina

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

Cada g contém:
Lincomicina (como cloridrato de lincomicina) 400 mg

Pó branco a esbranquiçado.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Suínos
Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*.
A presença da doença no grupo deve ser confirmada antes de iniciado o tratamento com o medicamento veterinário.

Frangos
Tratamento e metafilaxia da enterite necrótica causada por *Clostridium perfringens*.
A presença da doença no grupo deve ser confirmada antes de iniciado o tratamento com o medicamento veterinário.

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
Não administrar e não permitir o acesso a água medicada com lincomicina, a coelhos, hamsters, cobaias, chinchilas, equídeos ou ruminantes, uma vez que pode causar graves alterações gastrointestinais.
Não administrar em casos conhecidos de resistência a lincosamidas.
Não administrar em casos de disfunção hepática.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Em ocasiões raras, nos 2 dias seguintes ao início do tratamento, os suínos aos quais foi administrada água medicada com lincomicina podem desenvolver diarreia/fezes moles e/ou tumefação anal ligeira.

Em ocasiões raras, alguns suínos podem apresentar vermelhidão da pele e comportamento ligeiramente irritável. Estas situações normalmente resolvem-se espontaneamente em 5-8 dias sem necessidade de descontinuar o tratamento com lincomicina. Em ocasiões raras ocorrem reações alérgicas/hipersensibilidade.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Frequente (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 detecte quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Suínos e frangos.

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

Para administração na água de bebida.

Orientação para administração correta e posologia:

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado da forma mais rigorosa possível, de modo a evitar subdosagens.

A ingestão de água medicada depende do estado fisiológico e clínico dos animais. Para obter a dose correta pode ser necessário ajustar a concentração de lincomicina na água de bebida.

O consumo de água deve ser monitorizado com frequência.

A água medicada deve ser a única fonte de água de bebida para os animais, durante todo o período de tratamento.

Após o final do período de tratamento o sistema de fornecimento de água deve ser adequadamente limpo para evitar consumo de quantidades sub terapêuticas da substância ativa.

Dosagem:

Suínos:

Pneumonia enzoótica: 10 mg lincomicina por kg de peso corporal (correspondente a 25 mg do medicamento veterinário por kg peso corporal) durante 21 dias consecutivos.

Frangos:

Enterite necrótica: 5 mg lincomicina por kg de peso corporal (correspondente a 12,5 mg do medicamento veterinário por kg peso corporal) durante 7 dias consecutivos.

A concentração a usar depende do peso corporal no momento e do consumo de água dos animais e pode ser calculado de acordo com a fórmula seguinte:

Dose (mg medicamento veterinário por Kg peso corporal por dia)	X	Peso corporal médio (kg) dos animais a tratar	= mg medicamento veterinário por litro de água de bebida
Consumo médio diário de água (litro/animal)			

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

É recomendada a utilização de um equipamento de pesagem adequadamente calibrado se for efetuada uma utilização parcial. A quantidade diária a ser misturada na água de bebida deve ter em consideração que a água medicada deve ser consumida em 24 horas. A água de bebida contendo a medicação deve ser renovada a cada 24 horas. Não deve estar disponível qualquer outra fonte de água para beber.

10. INTERVALO(s) DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: 1 dia.

Frangos:

Carne e vísceras: 5 dias.

Não administrar a aves produtoras de ovos destinadas ao consumo humano.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilizar o medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: usar imediatamente.

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

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie alvo:

O consumo de água medicada pode ser afetado pela severidade da doença. No caso de consumo de água insuficiente, os suínos devem ser tratados por via parenteral.

A sensibilidade do *Mycoplasma hyopneumoniae* aos agentes antimicrobianos é difícil de testar *in vitro* devido a condicionalismos técnicos. Além disso, não existem pontos de rutura microbiológica para *M. hyopneumoniae* e *C. perfringens*. Sempre que possível, o tratamento deve ter em conta as políticas oficiais e locais (regionais e a nível da exploração) e a informação epidemiológica relativa à resposta a tratamentos de pneumonia enzoótica/enterite necrótica com lincomicina.

Precauções especiais para utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve ser preferencialmente baseada na identificação da bactéria alvo e em testes de sensibilidade de bactérias isoladas do animal. Consultar também a informação em Advertências especiais para cada espécie alvo.

As políticas antimicrobianas oficiais, nacionais, regionais e locais devem ser tidas em consideração quando se utiliza o medicamento veterinário.

A utilização do medicamento veterinário fora das indicações recomendadas no resumo das características do medicamento pode aumentar a prevalência da resistência das bactérias à lincomicina.

e pode reduzir a eficácia do tratamento com outras lincosamidas, macrólidos e estreptograminas B devido a potencial resistência cruzada.

A utilização prolongada ou repetida deve ser evitada, melhorando as condições de manejo e higiene nas explorações.

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

Este medicamento veterinário contém lincomicina e lactose monohidratada, que podem causar reações alérgicas nalgumas pessoas. As pessoas com hipersensibilidade conhecida à lincomicina ou outra lincosamida, ou à lactose monohidratada, devem evitar o contato com o medicamento veterinário. Devem tomar-se precauções para evitar a formação de pó ou inalar poeiras.

Deve evitar-se o contacto com a pele e olhos.

Durante o manuseamento e mistura do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por máscara anti pó aprovada (seja uma meia máscara respiratória descartável de acordo com a Norma Europeia EN149 ou uma máscara respiratória não descartável de acordo com a Norma Europeia EN140 com filtro EN143), luvas de proteção e óculos de segurança. Se se desenvolverem sintomas respiratórios após exposição, procurar aconselhamento médico e mostrar esta advertência ao médico.

Em caso de derrame accidental na pele, olhos ou membranas mucosas, lavar completamente a área afetada com água em abundância. Se após exposição ocorrerem sintomas como *rash* cutâneo ou irritação ocular persistente, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

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

Não comer, beber ou fumar durante o manuseamento do medicamento veterinário.

Gestação e lactação:

Os estudos de laboratório efetuados em ratos não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, no entanto foi reportada fetotoxicidade. A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação, lactação e postura de ovos nas espécies alvo. Administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Pode existir antagonismo entre a lincomicina e macrólidos como a eritromicina e outros antibióticos bactericidas; por isso, não é recomendada a administração simultânea do medicamento veterinário, devido à ligação competitiva na subunidade 50S do ribossoma da célula bacteriana.

A biodisponibilidade da lincomicina pode ser reduzida na presença de antiácidos gástricos, carvão ativado, pectina ou caulino.

A lincomicina pode potenciar o efeito de anestésicos bloqueadores neuromusculares e relaxantes musculares.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Uma dose superior a 10 mg de lincomicina por kg de peso corporal pode causar diarreia e fezes soltas em suínos.

Em caso de sobredosagem accidental, o tratamento deve ser suspenso e reiniciado com a dose recomendada.

Não há antídoto específico, o tratamento deve ser sintomático.

Incompatibilidades:

Não misturar com qualquer outro medicamento veterinário.

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

A completar localmente.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Propriedades farmacodinâmicas

A lincomicina é um antibiótico do grupo das lincosamidas derivado do *Streptomyces lincolnensis* que inibe a síntese proteica. A lincomicina liga-se à subunidade 50S do ribossoma bacteriano junto do centro de transferência do peptidilo e interfere com o processo de alongamento da cadeia peptídica, provocando a dissociação prematura do peptidil-RNA_t do ribossoma.

A lincomicina é ativa contra algumas bactérias gram-positivas (*Clostridium perfringens*) e micoplasmas (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Embora as lincosamidas sejam geralmente consideradas como agentes bacteriostáticos, a atividade depende da sensibilidade do organismo e da concentração do antibiótico. A lincomicina pode ser bactericida ou bacteriostática.

A resistência à lincomicina é frequentemente conferida por fatores transmitidos por plasmídeos (genes *erm*) que codificam metilases modificando o local de ligação do ribossoma e frequentemente levando a resistência cruzada com outros antimicrobianos dos grupos dos macrólidos, lincosamidas e estreptograminas. No entanto, o mecanismo mais prevalente em micoplasmas é a alteração do local de ligação através de mutações (resistência cromossômica). A resistência à lincomicina mediada por bombas de efluxo, ou por inativação de enzimas, também foi descrita. Muitas vezes, existe resistência cruzada completa entre lincomicina e clindamicina.

Propriedades farmacocinéticas

Nos suínos a lincomicina é rapidamente absorvida após administração oral. Nos suínos, uma dose única oral de cloridrato de lincomicina, na dose aproximada 22, 55 e 100 mg/Kg peso corporal, resultou em níveis plasmáticos de lincomicina durante 24-36 horas após administração. A concentração máxima foi obtida 4 horas após administração. Resultados similares foram observados após doses únicas orais de 4,4 e 11,0 mg/kg peso corporal em suínos. Foram detetados níveis durante 12 a 16 horas, com pico de concentração às 4 horas. Foi administrada uma dose oral única de 10 mg/Kg peso corporal para estabelecer a biodisponibilidade. A absorção oral de lincomicina foi estabelecida em 53% +/- 19%.

A administração repetida diária a suínos de doses de 22 mg lincomicina/Kg peso corporal durante 3 dias não mostrou acumulação de lincomicina nem níveis detetáveis de antibiótico 24 horas após administração.

Atravessando a barreira intestinal a lincomicina é amplamente distribuída por todos os tecidos, especialmente pulmões e cavidades articulares; o volume de distribuição é cerca de 1 litro. A semi vida de eliminação é superior a 3 horas. Aproximadamente 50% da lincomicina é metabolizada no fígado. A lincomicina é sujeita a circulação entero hepática. A lincomicina é eliminada de forma inalterada ou na forma de vários metabolitos na bília e urina. No intestino são observadas concentrações elevadas da forma ativa.

Em frangos, foi administrado cloridrato de lincomicina na água de bebida aproximadamente 34 mg/litro (5,1-6,6 mg/kg peso corporal) durante 7 dias. Mais de 75% dos resíduos totais no fígado são metabolitos. A semi vida de eliminação da lincomicina não metabolizada diminuiu de forma ligeiramente mais rápida ($t_{1/2}$ = 5,8 horas) do que os resíduos totais. A lincomicina e um metabolito não conhecido representam >50% dos resíduos no músculo às zero horas. Durante o tratamento a excreção foi maioritariamente de lincomicina não metabolizada (60-85%).

Apresentações:

Embalagens brancas em polietileno de alta densidade (PEAD) com 150 g ou 1,5 kg de pó para administração na água de bebida, fechados com tampa em polietileno de baixa densidade (PEBD).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.