

Anexa I

Lista numelor, formelor farmaceutice, concentrațiilor produselor medicinale veterinare, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de comercializare în Statele Membre

State Membre EU/EEA	Deținător al Autorizației de comercializare	Nume	INN	Concentrație	Forma farmaceutică	Specii de animale	Calea de administrare
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomicină (ca lincomicină clorhidrat)	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, păsări (broileri)	Utilizare orală (prin apa de băut)
Danemarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	lincomicină clorhidrat	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci	Orală
Franța	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOGINE POUDRE SOLUBLE	lincomicină clorhidrat	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, pui de găină	Orală
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albionic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	lincomicină clorhidrat	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci	Orală
Ungaria	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	lincomicină clorhidrat	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, pui de găină	Utilizare în apa de băut
Irlanda	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	lincomicină clorhidrat	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci	Orală prin apa de băut
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomicină (ca lincomicină clorhidrat)	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, pui de găină	Utilizare în apa de băut

State Membre EU/EEA	Deținător al Autorizației de comercializare	Nume	INN	Concentrație	Forma farmaceutică	Specii de animale	Calea de administrare
Regatul Unit	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomicină	400 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci	Utilizare în apa de băut

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Lincocin și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Lincocin este o pulbere pentru soluție orală care conține 400 mg de lincomicină pe gram de produs. Substanța activă, lincomicina, este un antibiotic lincosamidic și este produsă de *Streptomyces lincolnensis*. Substanța are caracter bacteriostatic și acționează în principal împotriva bacteriilor gram-pozitive (atât aerobe, cât și anaerobe), a bacteriilor gram-negative anaerobe și a micoplasmei.

La 5 iulie 2016, Comisia Europeană a trimis Agenției Europene pentru Medicamente o notificare de sesizare în temeiul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE pentru Lincocin și denumirile asociate. Comisia Europeană a înaintat sesizarea din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre ale Uniunii Europene (UE/SEE) și care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la produs pentru Lincocin și denumirile asociate (numite în continuare Lincocin).

Principalele domenii de dezacord în informațiile existente referitoare la produs se referă la:

- specii țintă;
- indicații;
- doze;
- perioade de așteptare.

2. Discutarea datelor disponibile

Porci

Porcii au fost deja autorizați ca specie țintă pentru toate produsele vizate de prezenta procedură de sesizare. Referitor la indicația pentru tratamentul și metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* și/sau de alte bacterii sensibile la lincomicină, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind concentrația minimă inhibitorie (CMI), obținute din mai multe studii (inclusiv studii recente protejate de drepturi de autor, realizate în 2016), trialuri clinice și studii din literatura științifică de specialitate. În privința datelor referitoare la sensibilitatea *in vitro*, deși nu există o metodologie standardizată pentru determinarea CMI pentru antibiotice împotriva *B. hyodysenteriae*, a fost evident că majoritatea izolatelor nu aparțineau populației de tip clar sălbatic. Datele clinice furnizate au indicat că Lincocin s-a dovedit eficace în tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*; totuși, studiile în discuție au fost realizate în perioada 1977-1993, iar în majoritatea studiilor prezentate nu au fost determinate CMI pentru izolate. Prin urmare, nivelul ridicat al rezistenței *in vitro* al *B. hyodysenteriae* constituie o incertitudine majoră în ceea ce privește eficacitatea clinică a Lincocinului. În plus, în cadrul unei proceduri de sesizare recente în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină pentru administrare orală la porci sau pui (EMEA/V/A/110)¹, CVMP a concluzionat că indicațiile legate de dizenteria porcină cauzată de *B. hyodysenteriae* nu au fost susținute suficient și trebuie eliminate

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

din informațiile referitoare la produs. Întrucât concluziile procedurii de sesizare menționate anterior (EMA/V/A/110) pot fi extrapolate la procedura curentă, CVMP a concluzionat că și această indicație trebuie eliminată din informațiile referitoare la produs pentru Lincocin.

În susținerea indicației pentru tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *Mycoplasma hyopneumoniae*, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro*, inclusiv un studiu recent protejat de drepturi de autor, și date clinice, inclusiv studii de teren.

Trebuie reținut că nu există proceduri standardizate pentru testarea CMI a agenților antimicrobieni împotriva micoplasmelor și nici valori critice clinice, ceea ce a făcut dificilă compararea rezultatelor obținute din diferite studii clinice. Cu toate acestea, pe baza datelor privind CMI prezentate, inclusiv a studiului realizat de deținătorul autorizației de punere pe piață în 2016, s-a putut concluziona că modelul de sensibilitate al *M. hyopneumoniae* la lincomicină nu s-a modificat semnificativ în ultimii 20-25 de ani.

În ceea ce privește datele clinice, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat mai multe studii, care au fost realizate cu o formulare de lincomicină cu administrare în furaje. Bioechivalența între pulberea solubilă și formularea premix a fost investigată în două studii, dar nu a putut fi demonstrată în mod oficial. Cu toate acestea, întrucât parametrii farmacocinetici au avut valori mai mari la administrarea pulberii solubile și întrucât este general recunoscut că pulberile solubile determină probabil o biodisponibilitate mai bună a substanței active decât formulările cu administrare în furaje, CVMP a acceptat că rezultatele clinice privind formularea premix pot fi extrapolate la pulberea solubilă. S-a considerat că unele dintre studiile în care lincomicina a fost administrată în furaje au demonstrat efectul terapeutic și/sau metafilactic al lincomicinei împotriva pneumoniei enzootice. Dozele utilizate în aceste studii au fost în concordanță cu doza propusă de 10 mg/kg greutate corporală. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat și date suplimentare obținute dintr-un studiu care a investigat eficacitatea lincomicinei sub formă de pulbere solubilă, administrată în apa de băut pentru porcii dintr-o fermă cu probleme cunoscute de pneumonie enzootică. În general, având în vedere obiectul procedurii, CVMP a considerat că indicația „Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *Mycoplasma hyopneumoniae*” a fost justificată în mod corespunzător.

În plus, CVMP a considerat că trebuie adăugate următoarele atenționări la punctul 4.4 „Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă” din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP):

„Sensibilitatea *Mycoplasma hyopneumoniae* la agenți antimicrobieni este dificil de testat *in vitro* din cauza limitărilor tehnice. În plus, lipsesc valorile critice atât pentru *M. hyopneumoniae*, cât și pentru *C. perfringens*. Când este posibil, terapia trebuie să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (la nivel regional, sau de fermă) privind răspunsul pneumoniei enzootice/enteritei necrotice la tratamentul cu lincomicină.”

Regimul de dozare pentru indicație nu s-a modificat și a rămas la nivelul de 10 mg lincomicină/kg greutate corporală timp de 21 de zile consecutive. Cu toate acestea, punctul 4.9 „Cantități de administrat și calea de administrare” din RCP s-a modificat, în special în scopul sporirii clarității.

În ceea ce privește perioada de așteptare, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un studiu satisfăcător privind depleția reziduurilor la porci. Numărul de animale incluse în studiu (18 masculi castrați și 18 femele) și greutatea acestora (36,5 până la 71 kg) au fost considerate corespunzătoare. Doza utilizată (aproximativ 10 mg lincomicină/kg greutate corporală/zi administrată în apa de băut) a fost considerată reprezentativă pentru cantitatea maximă de lincomicină recomandată pentru produs. Momentele sacrificării (0 ore după 3 zile de administrare a medicamentului și 0, 6, 12 și 24 de ore după 21 de zile de administrare a medicamentului) au fost bine distribuite, pentru a susține perioada de așteptare propusă de zero zile. Descrierea și validarea metodei analitice GC/MS au fost considerate acceptabile.

Pe baza rezultatelor obținute din studiu și din calculele realizate de CVMP, s-a concluzionat că este posibil ca o perioadă de așteptare de zero zile pentru carnea și organele de porc să nu fie sigură pentru consumatori, întrucât primul moment evaluat la care toate probele s-au situat sub limitele maxime ale reziduurilor (LMR) lor respective a fost cel de la 12 ore. Prin urmare, pentru carnea și organele de porc s-a recomandat o perioadă de așteptare de 1 zi, întrucât aceasta oferă o marjă de siguranță suficientă.

Pui

Puii au fost autorizați ca specie țintă în Belgia, Franța, Ungaria și Polonia.

Pentru susținerea indicației armonizate propuse, respectiv tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice cauzate de *Clostridium perfringens*, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro*, inclusiv un studiu recent, protejat de drepturi de autor, din 2016, precum și trialuri clinice și date din literatura științifică de specialitate.

Datele *in vitro* obținute din literatura de specialitate publicată și din studiul propriu al deținătorului autorizației de punere pe piață au indicat faptul că lincomicina a avut o distribuție a CMI largă și nu unimodală. De exemplu, rezultatele studiului realizat de deținătorul autorizației de punere pe piață în 2016, cu 92 de izolate europene, au demonstrat un interval CMI de 0,5 µg/ml până la > 256 µg/ml și o distribuție CMI trimodală pentru lincomicină împotriva *C. perfringens* (maxime la 1 µg/ml, 8 µg/ml și > 256 µg/ml), majoritatea izolatelor neaparținând populației de tip clar sălbatic. Aceste rezultate sunt asemănătoare cu cele observate în majoritatea studiilor anterioare. S-a concluzionat că modelul de sensibilitate al *C. perfringens* la lincomicină nu s-a modificat semnificativ în ultimii 25 de ani. Cu toate acestea, nu au existat dovezi clare că tulpinile de *C. perfringens* cu CMI mari pentru lincomicină pot fi rezistente din punct de vedere clinic. Într-adevăr, există dovezi, chiar dacă obținute dintr-un model de infecție subclinică, că valorile CMI peste cele ale populației de tip clar sălbatic nu se corelează în mod necesar cu lipsa de eficacitate clinică a lincomicinei (Lanckriet *et al.*, 2010)². Concentrațiile intestinale locale ale lincomicinei este posibil să depășească CMI-ul izolatelor de tip non-sălbatic.

Un studiu de titrare a dozei a investigat efectul terapeutic al diferitelor concentrații de lincomicină administrate prin intermediul apei de băut asupra enteritelor necrotice la puii de carne, în condiții naturale simulate. S-a calculat că o concentrație de 16,9 mg/l este doza minimă care ar avea efectul maxim; aceasta corespunde unei doze calculate de 3,9 mg/kg greutate corporală. Doza de 3,9 mg/kg greutate corporală a fost investigată în alte două trialuri concepute asemănător, în condiții naturale simulate. Ambele studii au cuprins 1 116 păsări, care au fost împărțite în grupuri de tratament și respectiv de control negativ. În ambele studii s-au observat diferențe semnificative în privința ratelor mortalității, între păsările tratate cu lincomicină (0 % și respectiv 0,7 %) și cele din grupurile de control negativ (14 % și respectiv 7,5 %). Cu toate că studiile au fost realizate în SUA în anii '80, iar CMI-urile izolatelor responsabile pentru enterita necrotică din două dintre studii nu sunt cunoscute, deținătorul autorizației de punere pe piață a determinat CMI-urile izolatelor de *C. perfringens* obținute de la puii din SUA în anii '90. În urma comparării cu izolatele mai recente din UE (2011–2016), distribuțiile CMI sunt asemănătoare, fiind trimodale, cu maxime diferind cu cel mult o unitate la dublarea diluării soluției. Ca atare, s-a considerat că aceste date susțin extrapolarea constatărilor din studiile menționate anterior, realizate în SUA în anii '80, la situația existentă în UE în prezent.

În concluzie, având în vedere că modelul de sensibilitate al *C. perfringens* la lincomicină nu s-a modificat semnificativ în ultimii 25 de ani, iar între CMI-uri și eficacitatea clinică nu există o corelație clară, precum și în contextul procedurii, CVMP a considerat că indicația este justificată în mod corespunzător și prin urmare puii pot fi menținuți ca specie țintă.

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

Pentru pui, doza autorizată în prezent și propunerea armonizată este de administrare a 3-6 mg lincomicină pe kg greutate corporală pe zi, timp de 7 zile consecutive. Aceasta pare a fi în concordanță cu doza evaluată în studiile prezentate; totuși, intervalul de doze dublu, fără o instrucțiune clară pentru utilizatorul final cu privire la momentul administrării produsului la limita maximă sau la limita minimă, este considerat ambiguu. Se consideră că este preferabil ca doza să aibă un nivel unic (optim); pe baza datelor disponibile și ținând cont de variabilitatea aportului de apă și prin urmare de variabilitatea dozei ingerate de animalele tratate, s-a propus administrarea timp de 7 zile a unei doze de 5 mg lincomicină pe kg greutate corporală. Aceasta depășește doza minimă eficientă (3,9 mg/kg) stabilită în studiul de evaluare a dozei și se situează în intervalul testat în studiile de confirmare a dozei și de siguranță a animalului țintă. CVMP a recunoscut dificultățile în privința determinării unei doze unice și a fost de acord că, deși a fost selectată într-un mod oarecum arbitrar, propunerea de administrare a unei doze de 5 mg lincomicină pe kg greutate corporală timp de 7 zile este acceptabilă. Se pare că doza minimă eficientă ar fi de aproximativ 4 mg/kg greutate corporală, iar selectarea acestei doze ar duce la un indice terapeutic maxim. Totuși, date fiind variabilitatea în aportul de substanță activă care poate rezulta din dozarea prin intermediul apei de băut și profilul de siguranță bun al lincomicinei, s-a considerat că se justifică o doză mai mare.

În plus, formularea de la punctul 4.9 „Cantități de administrat și calea de administrare” din RCP s-a modificat în mare măsură, având ca scop principal sporirea clarității.

În ceea ce privește determinarea perioadei de așteptare, nu s-au realizat studii privind depleția reziduurilor cu Lincocin la pui, cu utilizarea unei metode de testare moderne (HPLC). Sunt disponibile studii mai vechi, care au utilizat metode microbiologice și care indică faptul că o perioadă de așteptare de zero zile ar putea fi corespunzătoare; totuși, se consideră că aceste studii nu au fost realizate la standardele actuale.

A fost prezentat un studiu actualizat privind depleția reziduurilor cu o pulbere solubilă, care conținea un amestec de lincomicină și spectinomycină, iar doza de lincomicină administrată a fost de aproximativ 3-5 ori mai mare decât doza recomandată pentru Lincocin. Nivelurile de reziduuri din țesuturi au fost măsurate în probe compozite de la 4 păsări, la 0, 2 și 7 zile după sfârșitul tratamentului. La 2 zile după terminarea tratamentului, reziduurile în ficat, rinichi și mușchi se situau toate sub LMR. O probă compozită din trei prelevate din mușchi a avut reziduuri cu puțin peste LMR (57 µg/kg față de 50 µg/kg). Pe baza modelului de depleție observat, s-a dovedit a fi adecvată pentru produsul combinat o perioadă de așteptare de 5 zile.

CVMP a remarcat că ar fi fost preferabil un studiu privind depleția reziduurilor care să folosească doar Lincocin (sau un produs bioechivalent). Cu toate acestea, având în vedere faptul că doza de lincomicină administrată în studiul prezentat a fost de câteva ori mai mare decât doza recomandată pentru Lincocin, iar durata tratamentului a fost similară, s-a considerat că studiul disponibil oferă un rezultat mai degrabă prudent, chiar dacă nu a fost studiată posibilitatea interacțiunilor farmacocinetice dintre lincomicină și spectinomycină. Din acest motiv, studiul de mai sus a putut fi acceptat pentru determinarea perioadei de așteptare pentru carnea și organele de pui pentru Lincocin.

Prin urmare, s-a considerat că perioada de așteptare propusă, de 5 zile, poate fi considerată sigură pentru regimul de dozare recomandat, de 5 mg de lincomicină pe kg greutate corporală pe zi timp de 7 zile. În plus, studiile mai vechi realizate cu Lincocin la pui, în care s-a utilizat o metodă microbiologică pentru măsurarea reziduurilor, oferă o asigurare suplimentară că o perioadă de așteptare de 5 zile este sigură pentru consumatori.

În ceea ce privește găinile ouătoare, nu există date care să susțină perioada de așteptare la ouă; astfel, nu trebuie autorizată utilizarea produsului la păsările ouătoare care produc ouă pentru consum uman.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Această evaluare a raportului beneficiu-risc se efectuează în contextul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE care, în prezenta procedură, are ca scop armonizarea în cadrul UE a condițiilor de autorizare de punere pe piață pentru produsul Lincocin și denumirile asociate. Sesizarea conduce la armonizarea completă a informațiilor referitoare la produs. Această evaluare pune accentul pe aspecte privind armonizarea, care pot modifica raportul beneficiu-risc.

Lincocin este o pulbere pentru soluție orală, care conține 400 mg de lincomicină pe gram de produs. Substanța activă, lincomicina, este un antibiotic lincosamidic și este produsă de *Streptomyces lincolnensis*. Substanța are caracter bacteriostatic și acționează în principal împotriva bacteriilor gram-pozitive (atât aerobe, cât și anaerobe), a bacteriilor gram-negative anaerobe și a micoplasmei.

Evaluarea beneficiului

Pe baza datelor furnizate, pot fi susținute următoarele indicații pentru Lincocin și denumirile asociate:

Porci:

Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae*.

Pui:

Tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice cauzate de *Clostridium perfringens*.

Porci

În susținerea indicației pentru tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *Mycoplasma hyopneumoniae*, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro*, inclusiv un studiu recent protejat de drepturi de autor, precum și date clinice, inclusiv studii de teren.

În pofida lipsei unor proceduri standardizate pentru testarea CMI a agenților antimicrobieni împotriva micoplasmei și a lipsei valorilor critice clinice, pe baza datelor privind CMI prezentate s-a putut concluziona că modelul de sensibilitate al *M. hyopneumoniae* la lincomicină nu s-a modificat semnificativ în ultimii 20-25 de ani.

Datele clinice prezentate au demonstrat că Lincocin a fost eficace în tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae*, atunci când a fost administrat la o doză de 10 mg lincomicină pe kg greutate corporală, timp de 21 de zile consecutive.

Raportul beneficiu-risc în legătură cu utilizarea Lincocin împotriva dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* este considerat negativ, din cauza dezvoltării rezistenței dobândite și a incertitudinii crescute în privința impactului său din punct de vedere al eficacității *in vivo*. Indicația împotriva dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* nu a mai putut fi menținută și a fost eliminată.

Pui

În vederea susținerii indicației armonizate, respectiv tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice cauzate de *Clostridium perfringens*, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind sensibilitatea *in vitro*, inclusiv un studiu recent protejat de drepturi de autor, din 2016, precum și trialuri clinice și date din literatura științifică de specialitate.

Datele *in vitro* obținute din literatura de specialitate publicată și din studiul propriu al deținătorului autorizației de punere pe piață au indicat faptul că CMI-urile pentru lincomicină au avut intervale largi și nu au fost unimodale. S-a concluzionat că modelul de sensibilitate al *C. perfringens* la

lincomicină nu s-a modificat semnificativ în ultimii 25 de ani. Cu toate acestea, nu au existat dovezi clare că tulpinile de *C. perfringens* cu CMI-uri mari pentru lincomicină pot fi rezistente din punct de vedere clinic.

Datele clinice prezentate au demonstrat că Lincocin a fost eficace în tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice cauzate de *C. perfringens*, atunci când a fost administrat la o doză de 5 mg lincomicină pe kg greutate corporală, timp de 7 de zile consecutive.

Evaluarea riscurilor

Întrucât regimurile de dozare recomandate de CVMP nu au fost mărite, iar indicațiile nu au fost extinse față de cele aprobate în majoritatea RCP-urilor, evaluarea siguranței animalului țintă și a siguranței utilizatorului nu prezintă aspecte noi. Atenționările și precauțiile armonizate propuse în informațiile referitoare la produs au fost considerate corespunzătoare pentru garantarea siguranței utilizatorilor produsului.

Având în vedere rezultatele studiului prezentat privind depleția reziduurilor și calculele realizate de CVMP, s-a recomandat o perioadă de așteptare de 1 zi.

Pe baza documentației prezentate, perioada de așteptare de 5 zile propusă pentru carnea și organele de pui a fost considerată sigură pentru consumatori. Întrucât nu au existat date de susținere privind perioada de așteptare la găinile ouătoare, utilizarea produsului nu trebuie autorizată la păsările ouătoare care produc ouă pentru consum uman.

Posibilitatea unui risc pentru mediu nu a fost analizată în cadrul acestei sesizări. Totuși, întrucât schemele de dozare și indicațiile nu au fost extinse, nu se produce nicio creștere a expunerii mediului la substanța activă.

Riscurile asociate cu utilizarea Lincocin și denumirile asociate sunt cele atribuite în general agenților antimicrobieni care se utilizează la animalele de la care se obțin produse alimentare, adică dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene la bacteriile țintă, diseminarea bacteriilor rezistente/a factorilor de rezistență etc.

Cu toate că aceste riscuri nu au fost evaluate în condiții lipsite de ambiguitate, există posibilitatea impactului asupra sănătății oamenilor prin intermediul rezistenței încrucișate la clindamicină și la alte substanțe din grupul macrolidelor, lincozamidelor și streptograminelor. Bacteriile prezente în organismul uman și în cel animal au în comun aceiași determinanți ai rezistenței. Rezistența poate să reprezinte un motiv de îngrijorare direct, atunci când afectează agenții patogeni zoonotici, cum ar fi *Campylobacter* și *Enterococcus*, sau poate să fie transferată pe orizontală, la agenții patogeni umani, prin intermediul elementelor genetice mobile. OMS (2017)³ precizează că antibioticele macrolide, lincosamide și streptogramine au o importanță critică în tratamentul anumitor infecții zoonotice la om (cum ar fi infecțiile cu *Campylobacter*).

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Riscul potențial de dezvoltare a rezistenței, care ar putea avea un impact negativ asupra eficacității produsului și asupra sănătății animalelor și a oamenilor în general, se limitează prin:

- restricționarea indicațiilor la cele care sunt susținute în mod corespunzător prin date privind eficacitatea;
- includerea în RCP a informațiilor privind statusul de rezistență și a atenționărilor referitoare la utilizarea cu prudență în ceea ce privește rezistența, la punctele 4.4. „Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă”, 4.5 (i) „Precauții speciale pentru utilizare la animale” și 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”.

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

- Versiunea armonizată revizuită a RCP pentru Lincocin conține informațiile necesare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a produsului.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Lincocin s-a dovedit a fi eficace pentru tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae* la porci.

De asemenea, Lincocin s-a dovedit a fi eficace în tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice cauzate de *C. perfringens* la pui.

S-a considerat că riscurile pentru utilizatori sunt scăzute și că în informațiile referitoare la produs sunt incluse informații corespunzătoare pentru a garanta siguranța utilizatorului.

Au fost stabilite perioade de așteptare satisfăcătoare, pentru a garanta siguranța consumatorului.

În urma analizei motivelor sesizării și a datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produs rămâne pozitiv pentru utilizarea la porci și la pui, sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- obiectul sesizării constă în armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Lincocin și denumirile asociate, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Lincocin 400 mg/g pulbere pentru administrare în apa de băut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanță activă:

Lincomicină (ca lincomicină clorhidrat) 400 mg/g

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru administrare în apa de băut.

Pulbere de culoare albă până la alb gălbui.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Porci și pui de găină

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Porci:

Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice determinată de *Mycoplasma hyopneumoniae*.
Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de administrarea produsului.

Pui de găină:

Tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice determinată de *Clostridium perfringens*.
Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de administrarea produsului.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se administrează și nu se va permite accesul la apă care conține lincomicină, iepurilor, hamsterilor, porcilor de Guineea, chinchila, cabalinelor sau rumegătoarelor deoarece rezultă tulburări gastro-intestinale.

Nu se utilizează în cazurile cu rezistență cunoscută la lincosamide.

Nu se utilizează în cazurile de disfuncții hepatice.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Consumul de apă potabilă medicamentată poate fi afectat de severitatea bolii. În cazul unui consum insuficient de apă, porcii trebuie tratați parenteral.

Susceptibilitatea *Mycoplasma hyopneumoniae* la substanțele antimicrobiene este dificil de testat *in vitro* datorită constrângerilor tehnice. În plus lipsesc punctele de rupere clinice pentru ambele *M. hyopneumoniae* și *C. perfringens*. Unde este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații

epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) privind răspunsul pneumoniei enzootice/ enteritei necrotice la tratamentul cu lincomicină.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului medicinal veterinar ar trebui de preferință să se bazeze pe identificarea agenților patogeni țintă și pe susceptibilitatea bacteriilor testate care au fost izolate de la animal. Cu toate acestea a se vedea și secțiunea 4.4.. Politicile antimicrobiene oficiale naționale și regionale trebuie să fie luate în considerare atunci când se utilizează produsul medicinal veterinar.

Utilizarea produsului medicinal veterinar cu abatere de la instrucțiunile date în rezumatul caracteristicilor produsului poate crește prevalența bacteriilor rezistente la lincomicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte lincosamide, macrolide și streptogramină B datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea repetată sau prelungită ar trebui să fie evitată prin îmbunătățirea managementului fermei și a practicilor de igienă.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Acest produs conține lincomicină și lactoză monohidrat, oricare dintre acestea poate provoca reacții alergice la unii oameni. Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la lincomicină sau la oricare altă lincosamidă sau la lactoză monohidrat trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Aveți grijă să nu ridicați și să nu inhalați praf.

Trebuie evitat contactul cu pielea și cu ochii.

Echipamentul individual de protecție alcătuit din măști de praf aprobate (fie o mască respiratorie de unică folosință conformă cu standardul european EN149, fie un aparat respirator conform cu standardul european EN140 cu filtru EN143), mănuși și ochelari de protecție trebuie purtați la manipularea și amestecul produsului. Dacă după expunere apar simptome respiratorii, solicitați sfatul medicului și arătați acesta atenționare.

În cazul expunerii accidentale a pielii, ochilor sau mucoaselor, spălați bine zona afectată cu multă apă.

Dacă după expunere apar simptome cum ar fi erupția cutanată sau iritația persistentă a ochilor, consultați imediat medicul și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Spălați mâinile și orice parte de piele expusă cu apă și săpun imediat după utilizare.

Nu mâncați, nu beți și nu fumați în timpul manipulării produsului.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

În cazuri rare, porcii cărora li se administrează apă cu lincomicină pot prezenta diaree / scaune moi și / sau umflarea ușoară a anusului în primele 2 zile de la debutul tratamentului. În cazuri rare, unii porci pot prezenta înroșirea pielii și un comportament ușor iritabil. Aceste condiții sunt, de obicei, auto-corective în decurs de 5-8 zile fără întreruperea tratamentului cu lincomicină. Reacțiile alergice / hipersensibile apar cu rare ocazii.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

În studiile de laborator la șobolani nu s-au evidențiat efecte teratogene, deși fetotoxicitate a fost raportată. Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită în perioada de gestație, lactație

sau în perioada de ouat la specia țintă. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Antagonismul poate exista între lincomicină și macrolide, cum ar fi eritromicina și alte antibiotice bactericide; utilizarea concomitentă nu este, prin urmare, recomandată datorită legării competitive la subunitatea ribozomală 50S a celulei bacteriene.

Biodisponibilitatea lincomicinei poate scădea în prezența antiacidelor gastrice sau a cărbunelui activat, pectină sau caolin.

Lincomicina poate potența efectele neuromusculare ale anestezicelor și relaxantelor musculare.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Pentru administrare în apa de băut.

Ghide de dozare și dozele recomandate:

Pentru a asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact posibil pentru a evita subdozarea.

Consumul de apă medicamentată depinde de starea fiziologică și clinică a animalelor. Pentru a obține doza corectă, concentrația de lincomicină trebuie ajustată corespunzător.

Consumul apei trebuie monitorizat frecvent.

Apa medicamentată trebuie să fie singura sursă de apă potabilă pentru animale pe întreaga durată a perioadei de tratament.

După sfârșitul perioadei de medicație, sistemul de alimentare cu apă trebuie curățat în mod corespunzător pentru a evita consumul de cantități sub-terapeutice ale substanței active.

Dozare:

Porci:

Pneumonie enzootică: 10 mg lincomicină pe kg greutate corporală (corespunzând la 25 mg produs / kg greutate corporală) timp de 21 zile consecutive.

Pui de găină:

Enterita necrotică: 5 mg lincomicină pe kg greutate corporală (corespunzând la 12,5 mg de produs / kg greutate corporală) timp de 7 zile consecutive.

Concentrația care trebuie utilizată depinde de greutatea corporală și de consumul de apă al animalelor și se poate calcula conform următoarei formule:

<u>Dozare (mg produs per kg greutate corporală pe zi)</u>	<u>X</u>	<u>Media greutatei corporale (kg) a animalelor care vor fi tratate</u>	<u>=</u>	<u>mg produs pe litru de apă de băut</u>
<u>Consum mediu zilnic de apă de băut (litri/animal)</u>				

Utilizarea echipamentelor de cântărire calibrate corespunzător este recomandată dacă se utilizează parțial din ambalaje. Cantitatea zilnică care trebuie adăugată în apa de băut, se va calcula astfel încât toată apa medicamentată să fie consumată în 24 de ore. Apa de băut medicamentată trebuie preparată proaspăt la fiecare 24 de ore. Nu ar trebui să existe altă sursă de apă potabilă.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

O doză mai mare de 10 mg lincomicină pe kg greutate corporală poate determina diaree și fecale moi la porci.

În caz de supradozare accidentală, tratamentul trebuie oprit și reînceput cu doza recomandată.

Nu există un antidot specific, tratamentul este simptomatic.

4.11 Timp de așteptare

Porci:

Carne și organe: 1 zi.

Pui de găină:

Carne și organe: 5 zile.

Nu este autorizată utilizarea la găinile ouătoare care produc ouă pentru consum uman.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic; Lincosamide.

Codul veterinar ATC: QJ01FF02

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Lincomicina este un antibiotic lincosamid derivat din *Streptomyces lincolnensis* și care inhibă sinteza proteinelor. Lincomicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian aproape de centrul transferului de peptidil și interferează cu procesul de alungire a lanțului peptidic determinând disocierea prematură peptidil-tARN din ribozom.

Lincomicina este activă împotriva câtorva bacterii Gram-pozitive (*Clostridium perfringens*) și micoplasme (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

În timp ce lincosamidele sunt în general considerate substanțe bacteriostatice, activitatea este dependentă de sensibilitatea organismului și de concentrația de antibiotic. Lincomicina poate avea activitate fie bactericidă, fie bacteriostatică.

Rezistența la lincomicină este frecvent conferită de factori legați de plasmide (gene *erm*) care codifică site-ul de legare metilază al ribozomului și conduce frecvent la rezistență încrucișată cu alte antibiotice din grupul macrolidelor, lincosamidelor și streptograminelor. Cu toate acestea cel mai frecvent mecanism la micoplasme este distrugerea locului de legare prin mutații (rezistență cromozomială). A fost de asemenea descrisă și rezistență la lincomicină mediată de pompe de eflux sau prin inactivarea enzimelor. Deseori este rezistență încrucișată completă între lincomicină și clindamicină.

5.2 Particularități farmacocinetice

La porci, lincomicina este absorbită rapid după administrarea orală. O administrare orală unică de clorhidrat de lincomicină, la doze de aproximativ 22, 55 și 100 mg / kg greutate corporală la porcine, a determinat concentrații serice de lincomicină raportate la doză, detectate 24-36 ore după administrare. Valorile maxime în ser au fost observate la 4 ore după administrare. Rezultate similare au fost observate după administrarea de doze unice orale de 4,4 și 11,0 mg / kg greutate corporală la porcine. Nivelurile au fost detectabile timp de 12 până la 16 ore, concentrațiile maxime fiind înregistrate la 4 ore. O doză unică orală de 10 mg / kg greutate corporală a fost administrată la porci pentru a determina biodisponibilitatea. Absorbția orală a lincomicinei a fost de 53% +/- 19%.

Administrarea repetată la porci de doze orale zilnice de 22 mg lincomicină / kg greutate corporală timp de 3 zile nu au indicat o acumulare de lincomicină în specie, fără valori serice detectabile ale antibioticelor după 24 de ore de la administrare.

Trecând prin bariera intestinală, lincomicina este distribuită pe scară largă la toate țesuturile, în special la plămâni și cavități articulare; volumul de distribuție este de aproximativ 1 litru. Timpul de înjumătățire prin eliminare al lincomicinei este mai mare de 3 ore. Aproximativ 50% din lincomicină este metabolizată în ficat. Lincomicina suferă o circulație enterohepatică. Lincomicina este eliminată nemodificată sau sub formă de diferiți metaboliți în bilă și urină. Se observă concentrații mari ale formei active în intestin.

Puilor de găină le-a fost administrat clorhidrat de lincomicină în apa de băut la un nivel de aproximativ 34 mg / litru (5,1-6,6 mg / kg greutate corporală) timp de șapte zile. Metaboliții au reprezentat mai mult de 75% din totalul reziduurilor din ficat. Lincomicina nemetabolizată a scăzut la un timp de înjumătățire ușor mai rapid ($t_{1/2} = 5,8$ ore) decât reziduul total. Lincomicina și un metabolit necunoscut au cuprins > 50% din reziduul muscular la zero ore. Excrementele conțin în mare parte lincomicină nemetabolizată (60-85%) în timpul tratamentului.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Siliciu coloidal anhidru
Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități majore

A nu se amesteca cu nici un alt produs medicinal veterinar.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 5 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se utiliza imediat.
Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) care conține 150 g sau 1,5 kg pulbere pentru utilizare în apa de băut, sigilat și cu un capac din polietilenă de joasă densitate (LDPE).

Dimensiuni de ambalaj:
Flacon de 150 g
Flacon de 1,5 kg

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național.

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

A se completa național.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa național.

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Condiții privind eliberarea: Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețetă veterinară.

Condiții privind administrarea: Administrare sub controlul sau directa responsabilitate a medicului veterinar.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacoane care conțin 150 g sau 1,5 kg

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Lincocin 400 mg/g pulbere pentru administrare în apa de băut
Lincomicină (ca lincomicină clorhidrat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare g conține 400 mg lincomicină (ca lincomicină clorhidrat)

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru administrare în apa de băut

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

150 g
1,5 kg

5. SPECII ȚINTĂ

Porci și pui de găină.

6. INDICAȚIE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci: Carne și organe: 1 zi.
Pui de găină: Carne și organe: 5 zile.
Nu este autorizată utilizarea la găinile ouătoare care produc ouă pentru consum uman.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}: LL/AA
După deschidere a se utiliza imediat.
După diluare sau reconstituire conform indicațiilor: a se utiliza în decurs de 24 de ore.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

Nu există.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar.

Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național.

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național.

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {număr}:

B.PROSPECT

PROSPECT:

Lincocin 400 mg/g pulbere pentru utilizare în apa de băut

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare <și producătorul responsabil pentru eliberarea seriei>:
A se completa național.

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:
A se completa național.

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Lincocin 400 mg/g pulbere pentru administrare în apa de băut.
Lincomicină

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare g conține:
Lincomicină (ca lincomicină clorhidrat) 400 mg

Pulbere de culoare albă până la alb gălbui.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porci:
Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice determinată de *Mycoplasma hyopneumoniae*.
Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Pui de găină:
Tratamentul și metafilaxia enteritei necrotice determinată de *Clostridium perfringens*.
Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se administrează și nu se va permite accesul la apă care conține lincomicină, iepurilor, hamsterilor, porcilor de Guineea, chinchila, cabalinelor sau rumegătoarelor deoarece rezultă tulburări gastro-intestinale.

Nu se utilizează în cazurile cu rezistență cunoscută la lincosamide.

Nu se utilizează în cazurile de disfuncții hepatice.

6. REACȚII ADVERSE

În cazuri rare, porcii cărora li se administrează apă cu lincomicină pot prezenta diaree / scaune moi și / sau umflarea ușoară a anusului în primele 2 zile de la debutul tratamentului. În cazuri rare, unii porci pot prezenta înroșirea pielii și un comportament ușor iritabil. Aceste condiții sunt, de obicei, auto-

corective în decurs de 5-8 zile fără întreruperea tratamentului cu lincomicină. Reacțiile alergice / hipersensibile apar cu rare ocazii.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Porci și pui de găină.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pentru administrare în apa de băut.

Ghid de dozare și dozele recomandate:

Pentru a asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact posibil pentru a evita subdozarea.

Consumul de apă medicamentată depinde de starea fiziologică și clinică a animalelor. Pentru a obține doza corectă, concentrația de lincomicină trebuie ajustată corespunzător.

Consumul apei trebuie monitorizat frecvent.

Apa medicamentată trebuie să fie singura sursă de apă potabilă pentru animale pe întreaga durată a perioadei de tratament.

După sfârșitul perioadei de medicație, sistemul de alimentare cu apă trebuie curățat în mod corespunzător pentru a evita consumul de cantități sub-terapeutice ale substanței active.

Dozare:

Porci:

Pneumonie enzootică: 10 mg lincomicină pe kg greutate corporală (corespunzând la 25 mg produs / kg greutate corporală) timp de 21 zile consecutive.

Pui de găină:

Enterita necrotică: 5 mg lincomicină pe kg greutate corporală (corespunzând la 12,5 mg de produs / kg greutate corporală) timp de 7 zile consecutive.

Concentrația care trebuie utilizată depinde de greutatea corporală și de consumul de apă al animalelor și se poate calcula conform următoarei formule:

<u>Dozare (mg produs per kg</u>		<u>Media greutății corporale</u>		
<u>greutate corporală pe zi)</u>	<u>X</u>	<u>(kg) a animalelor care vor fi</u>	<u>=</u>	<u>mg produs pe litru</u>
		<u>tratate</u>		<u>de apă de băut</u>
<u>Consum mediu zilnic de apă de băut (litri/animal)</u>				

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Utilizarea echipamentelor de cântărire calibrate corespunzător este recomandă dacă se utilizează parțial din ambalaje. Cantitatea zilnică care trebuie adăugată în apa de băut, se va calcula astfel încât toată apa medicamentată să fie consumată în 24 de ore. Apa de băut medicamentată trebuie preparată proaspăt la fiecare 24 de ore. Nu ar trebui să existe altă sursă de apă potabilă.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci:

Carne și organe: 1 zi.

Pui de găină:

Carne și organe: 5 zile.

Nu este autorizată utilizarea la găinile ouătoare care produc ouă pentru consum uman.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP. Data expirării se referă la ultima zi din acea lună.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a containerului: a se utiliza imediat.

Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 ore.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă:

Consumul de apă potabilă medicamentată poate fi afectat de severitatea bolii. În cazul unui consum insuficient de apă, porcii trebuie tratați parenteral.

Susceptibilitatea *Mycoplasma hyopneumoniae* la substanțele antimicrobiene este dificil de testat in vitro datorită constrângerilor tehnice. În plus lipsesc punctele de rupere clinice pentru ambele *M. hyopneumoniae* și *C. perfringens*. Unde este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) privind răspunsul pneumoniei enzootice/ enteritei necrotice la tratamentul cu lincomicină.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului medicinal veterinar ar trebui de preferință să se bazeze pe identificarea agenților patogeni țintă și pe susceptibilitatea bacteriilor testate care au fost izolate de la animal. Cu toate acestea a se vedea și secțiunea Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale naționale și regionale trebuie să fie luate în considerare atunci când se utilizează produsul medicinal veterinar.

Utilizarea produsului medicinal veterinar cu abatere de la instrucțiunile date în rezumatul caracteristicilor produsului poate crește prevalența bacteriilor rezistente la lincomicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte lincosamide, macrolide și streptogramină B datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea repetată sau prelungită ar trebui să fie evitată prin îmbunătățirea managementului fermei și a practicilor de igienă.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Acest produs conține lincomicină și lactoză monohidrat, oricare dintre acestea poate provoca reacții alergice la unii oameni. Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la lincomicină sau la oricare altă lincosamidă sau la lactoză monohidrat trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Aveți grijă să nu ridicați și să nu inhalați praf.

Trebuie evitat contactul cu pielea și cu ochii.

Echipamentul individual de protecție alcătuit din măști de praf aprobate (fie o mască respiratorie de unică folosință conformă cu standardul european EN149, fie un aparat respirator conform cu standardul european EN140 cu filtru EN143), mănuși și ochelari de protecție trebuie purtați la manipularea și amestecul produsului. Dacă după expunere apar simptome respiratorii, solicitați sfatul medicului și arătați acest avertisment medicului.

În cazul expunerii accidentale a pielii, ochilor sau mucoaselor, spălați bine zona afectată cu multă apă.

Dacă după expunere apar simptome cum ar fi erupția cutanată sau iritația persistentă a ochilor, consultați imediat medicul și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Spălați mâinile și orice parte de piele expusă cu apă și săpun imediat după utilizare.

Nu mâncați, nu beți și nu fumați în timpul manipulării produsului.

Gestație și lactație:

În studiile de laborator la șobolani nu s-au evidențiat efecte teratogene, deși fetotoxicitate a fost raportată. Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat la specia țintă. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune:

Antagonismul poate exista între lincomicină și macrolide, cum ar fi eritromicina și alte antibiotice bactericide; utilizarea concomitentă nu este, prin urmare, recomandată datorită legării competitive la subunitatea ribozomală 50S a celulei bacteriene.

Biodisponibilitatea lincomicinei poate scădea în prezența antiacidelor gastrice sau a cărbunelui activat, pectină sau caolin.

Lincomicina poate potența efectele neuromusculare ale anesteziei și relaxantelor musculare.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

O doză mai mare de 10 mg lincomicină pe kg greutate corporală poate determina diaree și fecale moi la porci.

În caz de supradozare accidentală, tratamentul trebuie oprit și reînceput cu doza recomandată.

Nu există un antidot specific, tratamentul este simptomatic.

Incompatibilități:

A nu se amesteca cu nici un alt produs medicinal veterinar.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

A se completa național.

15. ALTE INFORMAȚII

Proprietăți farmacodinamice

Lincomicina este un antibiotic lincosamid derivat din *Streptomyces lincolnensis* și care inhibă sinteza proteinelor. Lincomicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian aproape de centrul transferului de peptidil și interferează cu procesul de alungire a lanțului peptidic determinând disocierea prematură peptidil-tARN din ribozom.

Lincomicina este activă împotriva câtorva bacterii Gram-pozitive (*Clostridium perfringens*) și micoplasme (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

În timp ce lincosamidele sunt în general considerate substanțe bacteriostatice, activitatea este dependentă de sensibilitatea organismului și de concentrația de antibiotic. Lincomicina poate avea activitate fie bactericidă, fie bacteriostatică.

Rezistența la lincomicină este frecvent conferită de factori legați de plasmide (gene *erm*) care codifică site-ul de legare metilază al ribozomului și conduce frecvent la rezistență încrucișată cu alte antibiotice din grupul macrolidelor, lincosamidelor și streptograminelor. Cu toate acestea cel mai frecvent mecanism la micoplasme este distrugerea locului de legare prin mutații (rezistență cromozomială). A fost de asemenea descrisă și rezistență la lincomicină mediată de pompe de eflux sau prin inactivarea enzimelor. Deseori este rezistență încrucișată completă între lincomicină și clindamicină.

Particularități farmacocinetice

La porci, lincomicina este absorbită rapid după administrarea orală. O administrare orală unică de clorhidrat de lincomicină, la doze de aproximativ 22, 55 și 100 mg / kg greutate corporală la porcine, a determinat concentrații serice de lincomicină raportate la doză, detectate 24-36 ore după administrare. Valorile maxime în ser au fost observate la 4 ore după administrare. Rezultate similare au fost observate după administrarea de doze unice orale de 4,4 și 11,0 mg / kg greutate corporală la porcine. Nivelurile au fost detectabile timp de 12 până la 16 ore, concentrațiile maxime fiind înregistrate la 4 ore. O doză unică orală de 10 mg / kg greutate corporală a fost administrată la porci pentru a determina biodisponibilitatea. Absorbția orală a lincomicinei a fost de 53% +/- 19%. Administrarea repetată la porci de doze orale zilnice de 22 mg lincomicină / kg greutate corporală timp de 3 zile nu au indicat o acumulare de lincomicină în specie, fără valori serice detectabile ale antibioticelor după 24 de ore de la administrare.

Trecând prin bariera intestinală, lincomicina este distribuită pe scară largă la toate țesuturile, în special la plămâni și cavități articulare; volumul de distribuție este de aproximativ 1 litru. Timpul de înjumătățire prin eliminare al lincomicinei este mai mare de 3 ore. Aproximativ 50% din lincomicină este metabolizată în ficat. Lincomicina suferă o circulație enterohepatică. Lincomicina este eliminată nemodificată sau sub formă de diferiți metaboliți în bilă și urină. Se observă concentrații mari ale formei active în intestin.

Puilor de găină l-a fost administrat clorhidrat de lincomicină în apa de băut la un nivel de aproximativ 34 mg / litru (5,1-6,6 mg / kg greutate corporală) timp de șapte zile. Metaboliții au reprezentat mai mult de 75% din totalul reziduurilor din ficat. Lincomicina nemetabolizată a scăzut la un timp de înjumătățire ușor mai rapid ($t_{1/2} = 5,8$ ore) decât reziduul total. Lincomicina și un metabolit necunoscut au cuprins > 50% din reziduul muscular la zero ore. Excrementele conțin în mare parte lincomicină nemetabolizată (60-85%) în timpul tratamentului.

Dimensiuni de ambalaj:

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) care conține 150 g sau 1,5 kg pulbere pentru utilizare în apa de băut, sigilat și cu un capac din polietilenă de joasă densitate (LDPE).

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.