

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

LINCOMASTINA

MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2013000162
Nombre, concentración y forma farmacéutica	LINCOMASTINA, solución intramamaria
Solicitante	SUPPORT PHARMA, S.L. General Álvarez de Castro, 41 28010 Madrid
Sustancia activa	Hidrocloruro de lincomicina
Código ATCvet	QJ51FF
Especies de destino	Bovino (vacas en lactación)
Indicaciones de uso	Tratamiento de la mastitis clínica en el periodo de lactación, causada por las siguientes bacterias Gram-positivas sensibles a la lincomicina: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> y <i>Streptococcus uberis</i> .



MÓDULO 2

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 6 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	1 de octubre de 2014
Estados miembros afectados	-----

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

El medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Los estudios aportados muestran que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se describen en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario, para los consumidores de los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias y precauciones correspondientes se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.

2. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento contiene 750 mg de lincomicina equivalentes a 850 mg de hidrocloreto de lincomicina como estancia activa, e hipromelosa y agua para preparaciones inyectables como excipientes.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por una jeringa de 5 g de polietileno de baja densidad con un sistema de fraccionamiento de la cánula y toallitas detergentes en una caja de cartón.

Las características de los envases y los controles realizados se han presentado y están de acuerdo con la normativa vigente.

La elección de la formulación ha sido justificada.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es hidrocloreto de lincomicina, una sustancia conocida descrita en la Farmacopea Europea. La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

Su documentación se presenta por el procedimiento de ASMF.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

No procede.

E. Pruebas de control del producto terminado



Las especificaciones del producto terminado controlan los parámetros más importantes de la forma farmacéutica. Los ensayos en las especificaciones, y sus límites, han sido justificados y se consideran apropiados para controlar la calidad del medicamento.

La validación de los métodos analíticos se considera satisfactoria.

Se ha presentado el análisis de los lotes del lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

F. Estudios de estabilidad

Los datos de estabilidad de la sustancia activa están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad de la sustancia activa cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

Los datos de estabilidad del producto terminado están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del medicamento durante 3 años cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

El periodo de validez después de abierto el envase primario es de uso inmediato.

G. Otra información

No procede

3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

El solicitante aporta documentación que demuestra que hidrocloreto de lincomicina presenta unos niveles aceptables de seguridad y eficacia para la indicación propuesta en la especie de destino bovino (vacas en lactación) tras la administración a la dosis indicada por la vía propuesta.

A Estudios de Seguridad

Estudios farmacológicos

El solicitante ha realizado estudios farmacocinéticos en la especie de destino, así como ha presentado información farmacológica bibliográfica en animales de laboratorio que muestran que hidrocloreto de lincomicina se absorbe escasamente desde el tejido mamario.

Estudios toxicológicos

El solicitante ha presentado datos que muestran que hidrocloreto de lincomicina posee una baja toxicidad aguda y crónica en animales de laboratorio, no esperándose mayor toxicidad en la especie de destino por la vía de administración propuesta. Por vía oral o parenteral, lincomicina no tiene efectos sobre la reproducción, no existiendo indicios de embriotoxicidad ni teratogenicidad en animales de laboratorio (ratas y perros). No existen evidencias bibliográficas que indiquen que la lincomicina sea una sustancia genotóxica ni carcinogénica.

- Toxicidad por dosis única: DL₅₀ oral (rata y ratón) > 5 000 mg/kg p.v.; DL₅₀ I.V. (rata y ratón): 214 y 342 mg/kg p.v., respectivamente; DL₅₀ SC (rata recién nacida y adulta): 783 mg/kg p.v. y 9 778 mg/kg p.v., respectivamente.
- Toxicidad por administración repetida: NOEL = 100 - >300 mg/kg p.v./día. Valores bibliográficos, vía oral, distintas especies (ratones, ratas y perros), estudios de 30 días a 1 año.

Otros estudios

El solicitante presenta datos de estudios de irritación cutánea y ocular en conejos, cobayas y humanos, que muestran que hidrocloreto de lincomicina presenta irritación cutánea débil y sensibilización localizada en humanos. Se hacen constar en los textos informativos del medicamento las advertencias y precauciones adecuadas.

Estudios microbiológicos

Dado que la lincomicina se va a administrar por vía intramamaria a los animales, se considera que el nivel de exposición a la flora gastrointestinal es bajo.

La información disponible demuestra que la eventual exposición a la lincomicina no tendrá efecto sobre los agentes patógenos de transmisión alimentaria ni sobre la flora saprófita, dada la inactividad de la lincomicina frente a estos microorganismos.

Seguridad para el usuario

El solicitante ha presentado una evaluación de seguridad para el usuario conforme a la directriz EMA/CVMP/543/03-Rev 1, que muestra que el uso del medicamento no supone un riesgo para el usuario cuando se utiliza bajo las condiciones establecidas.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos son adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para los usuarios.

Ecotoxicidad

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I conforme a la directriz CVMP/VICH/592/98-Final en la que se demuestra que no es necesario continuar la evaluación en Fase II ya que los valores de PEC_{suelo} obtenidos son inferiores al valor límite de 100 µg/kg.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos son adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para el medioambiente cuando se utiliza del modo recomendado.

B Estudio de los residuos

Estudios de residuos

El solicitante ha llevado a cabo estudios de depleción de residuos en tejidos y en leche de vacas tras la administración del medicamento veterinario según la posología recomendada. En el estudio de residuos en tejidos, los animales se dividieron en distintos grupos de sacrificio en función del tiempo transcurrido desde la última administración y se tomaron muestras de los tejidos. Los resultados muestran que los residuos detectados en todos los tejidos se encuentran por debajo del LMR antes del final del tiempo de espera. En el establecimiento del tiempo de espera se utilizó el método alternativo para el análisis de los resultados.

En cuanto al estudio de residuos en leche de vaca, se utilizaron vacas lecheras de alto y bajo rendimiento que fueron tratadas con el medicamento a la dosis propuesta, y fueron ordeñadas cada 12 horas durante 12 días. Se utilizó el método estadístico para el cálculo del tiempo de espera en leche.

El análisis de las muestras de tejidos y de leche se realizó mediante un método HPLC/MS/MS con detección por electrospray. El método fue correctamente validado.

LMRs

Según el Reglamento 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación se han establecido los siguientes LMRs para Lincomicina

Sustancia activa	Especie animal	LMR	Otras disposiciones
-------------------------	-----------------------	------------	----------------------------



Lincomicina	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	100 µg/kg Músculo 50 µg/kg Grasa 500 µg/kg Hígado 1 500 µg/kg Riñón 150 µg/kg Leche 50 µg/kg Huevos	Para los peces, el LMR en músculo se refiere a "músculo y piel en proporciones naturales". Los LMR en la grasa, el hígado y el riñón, no se aplican a los peces. Para el porcino y las aves de corral, el LMR en grasa se refiere a "piel y grasa en proporciones naturales".
--------------------	--	--	---

Tiempos de espera

La información suministrada justifica el establecimiento de los siguientes tiempos de espera:

Bovino (vacas en lactación)

Carne: 3 días.

Leche: 84 horas.

4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

A Estudios preclínicos

Farmacología

El solicitante ha realizado varios estudios de **Farmacodinamia**: de concentración inhibitoria mínima, de cinética bactericida y de efecto post-antibiótico. Dichos estudios se ajustan a lo requerido en la normativa vigente y la información se recoge en el apartado correspondiente de los textos informativos.

El solicitante también ha realizado estudios de **Farmacocinética**, con sus correspondientes validaciones que demuestran la idoneidad del método analítico empleado. Los resultados muestran que tras la administración intramamaria, las concentraciones medias de lincomicina en la leche 12, 24, 36 y 48 horas después del último tratamiento son de $94,6 \pm 25,4$ µg/ml, $8,5 \pm 3,8$ µg/ml, $1,3 \pm 0,6$ µg/ml y $0,5 \pm 0,3$ µg/ml, respectivamente. La absorción de lincomicina en el tejido mamario es insignificante.

Se ha llevado a cabo además un **análisis farmacocinético/farmacodinámico** apropiado, como base para la selección de la dosis.

Tolerancia en la especie de destino

El solicitante ha llevado a cabo un estudio de tolerancia en la especie de destino, que se ajusta a los requerimientos establecidos en las directrices de aplicación.

Los resultados muestran que el medicamento presenta una buena tolerancia en la especie de destino, y esto se ve reflejado en los apartados correspondientes de los textos informativos.

Resistencias

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos relativas a la resistencia del medicamento son adecuadas.

B Estudios clínicos

Estudios de laboratorio

El solicitante ha llevado a cabo dos estudios de determinación de dosis, así como también un estudio de confirmación de dosis, que justifican adecuadamente la elección del régimen terapéutico.

Estudios de campo

El solicitante ha llevado a cabo un estudio de campo multicéntrico, ciego, aleatorizado, con control positivo. Este ensayo cumple con lo que el marco legal establecido.

Los resultados obtenidos muestran la eficacia del medicamento tras la administración por vía intramamaria, a la pauta posológica propuesta, para el tratamiento de la mastitis clínica en el



periodo de lactación, causada por las siguientes bacterias Gram-positivas sensibles a la lincomicina: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* y *Streptococcus uberis*.

5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente es aceptable.

MÓDULO 4

EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

La ficha técnica y el prospecto pueden ser actualizados para incluir nueva información sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. La ficha técnica actualizada está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

Esta sección contiene información sobre cambios significativos que han sido hechos después de la autorización los cuales son importantes para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

Cambios de Calidad

Resumen del cambio	Sección actualizada en el Módulo 3	Fecha de resolución
Sustitución del sitio de esterilización de las jeringas intramamarias vacías de "STERIS S.P.A., Via ca' Bertoncina, 29 (Seriata (BG)) 24068, Italia" a "Gammatom S.R.L., Vía XXIV Maggio 14, 22070 Guanzate (Como) Italia" con cambio del método de esterilización de "óxido de etileno" a "radiación gamma a 25kGy". (2021/3132 ESP/IB/0005)	2B	15/10/2021