

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voie d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Autriche	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 222 mg/g + 444,7 mg/g - Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Autriche	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomycine et Spectinomycine	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Poudre à administrer avec l'alimentation	Porcins	Voie orale
Belgique	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Belgique	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Belgique	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Poudre à administrer avec l'alimentation	Porcins	Voie orale
Belgique	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles	Voie orale
Belgique	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins	Voie orale
Bulgarie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomycine et Spectinomycine	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets, dindes	Voie orale
Bulgarie	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Bulgarie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg 444 mg	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Croatie	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine et Spectinomycine	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Croatie	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Croatie	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomycine et Spectinomycine	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Chypre	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	Linco-Spectin 100 SP 66.7g Spectinomycin, 33.3g Lincomycin Σκόνη για χορήγηση μέσω διαλύματος από το στόμα για ορνίθια	Lincomycine et Spectinomycine	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Poulets	Voie orale
Chypre	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
République tchèque	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
République tchèque	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-spectin 222/444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
République tchèque	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomycine et Spectinomycine	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Poudre à administrer avec l'alimentation	Porcins	Voie orale
Danemark	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycine et Spectinomycine	220 mg/g 440 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles	Voie orale
Estonie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Estonie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
France	Zoetis France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	LINCO-SPECTIN 100, 222/444, 7 MG/G POUDRE POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON POUR PORCINS ET POULETS	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycine et Spectinomycine	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
France	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycine et Spectinomycine	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
France	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomycine et Spectinomycine	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Allemagne	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Poudre à administrer avec l'alimentation	Porcins	Voie orale
Allemagne	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 445 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomycine et Spectinomycine	227 mg/g 455 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Allemagne	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Lincomycine et Spectinomycine	227 mg/g 455 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Allemagne	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Grèce	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Grèce	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Poulets (de chair)	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Grèce	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Poulets (de chair)	Voie orale
Grèce	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomycine et Spectinomycine	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets (de chair)	Voie orale
Hongrie	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és háziyúkok számára A.U.V.	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Hongrie	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin 100, 222/444.7 mg/g Powder for use in drinking water for pigs and chickens	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Irlande	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Italie	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg 444,7 mg	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Italie	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Italie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg/g + 333,5 mg/g polvere per soluzione orale per vitelli, suinetti e polli.	Lincomycine et Spectinomycine	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable ou le lait	Veaux, porcelets, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lettonie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Lettonie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Lituanie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg,	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Lituanie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, 222/444,7 mg/g milteliai, skirti naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištoms	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles	Voie orale
Lituanie	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles (de chair, poulette) et dindes	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles	Voie orale
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Poudre à administrer avec l'alimentation	Porcins	Voie orale
Malte	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomycine et Spectinomycine	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, veaux, poulets	Voie orale
Malte	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Lincomycine et Spectinomycine	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins	Voie orale
Pays-Bas	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN 100, 222 mg/g + 444,7 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen, REG NL 9916	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomycine et Spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Pologne	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 g/kg 444 g/kg	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poules, pigeons, canards, dindes	Voie orale
Pologne	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré- mistura medicamentosa para Suínos	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Linco-Spectin 100, 222 + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomycine et Spectinomycine	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Roumanie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Roumanie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomycine et Spectinomycine	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Roumanie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets, dindes	Voie orale
Slovaquie	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovaquie	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles	Voie orale
Slovaquie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Lincomycine et Spectinomycine	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcelets, poulets	Voie orale
Slovénie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycine et Spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, volailles	Voie orale
Slovénie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravlilno krmno mešanico za prašiče	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	SUPER 'S DIANA, S.L. Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomycine et Spectinomycine	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	<i>LINCO-SPECTIN 22/22 mg/g premezcla medicamentosa para porcino</i>	Lincomycine et Spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomycine et Spectinomycine	11 g/kg 11 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Royaume-Uni	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin 100, 222/444.7 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Pigs and Chickens	Lincomycine et Spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale
Royaume-Uni	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomycine et Spectinomycine	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Royaume-Uni	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin SP 222 mg/g + 444.7 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	Lincomycine et Spectinomycine	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Poudre pour administration dans l'eau potable	Porcins, poulets	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant une association de lincomycine et de spectinomycine pour une administration par voie orale aux porcs et/ou aux volailles (voir Annexe I)

1. Introduction

La lincomycine est un antibiotique de la famille des lincosamides, dérivé de *Streptomyces lincolnensis*, qui inhibe la synthèse des protéines. Les lincosamides sont considérés comme des agents bactériostatiques. La lincomycine agit contre les bactéries à Gram positif, certaines bactéries anaérobies à Gram négatif et les *Mycoplasma* spp.

La spectinomycine est un antibiotique aminocyclitol dérivé de *Streptomyces spectabilis*; elle possède une activité bactériostatique et agit contre certaines bactéries aérobies à Gram négatif, les coques à Gram positif et les *Mycoplasma* spp.

Il existe trois formes pharmaceutiques pour une administration aux porcs et aux volailles par voie orale, associant la lincomycine et la spectinomycine: prémélanges médicamenteux, poudres à administrer avec l'alimentation et poudres pour une administration dans l'eau potable.

Suite à une procédure de saisine (EMEA/V/A/088)¹ au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE, l'information sur le produit a été harmonisée pour Linco-Spectin 100, poudre pour une administration dans l'eau potable pour les porcs et les poulets, contenant 222 mg de lincomycine/g et 444,7 mg de spectinomycine/g. La décision de la Commission C(2014)5053 a été rendue le 11 juillet 2014.

À la suite du résultat de la procédure de saisine au titre de l'article 34 mentionnée ci-dessus pour Linco-Spectin 100, la Belgique a estimé qu'il était dans l'intérêt de l'Union de promouvoir une utilisation efficace et raisonnable de l'association de lincomycine et de spectinomycine dans les médicaments vétérinaires à administrer par voie orale, et ainsi limiter le risque de développement de résistance. Par conséquent, le 5 mai 2015, la Belgique a initié une procédure au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant une association de lincomycine et de spectinomycine pour une administration par voie orale aux porcs et/ou aux volailles.

2. Discussion des données disponibles

Indications, dosages et données sur les résidus chez les porcs

De nombreuses données sont disponibles par rapport au traitement de la dysenterie porcine due à *Brachyspira hyodysenteriae* et à des pathogènes entériques associés, et au traitement de l'entéropathie proliférative porcine due à *Lawsonia intracellularis*.

Sur la base des données fournies, il semble que dans l'association lincomycine-spectinomycine, seule la lincomycine est active contre le principal agent causal de la dysenterie porcine, le spirochète anaérobie *B. hyodysenteriae*, qui est intrinsèquement résistant à la spectinomycine. Globalement, il n'existe pas de preuves significatives d'une synergie *in vitro* entre la lincomycine et la spectinomycine chez *B. hyodysenteriae*, et la plupart des auteurs considèrent que le bénéfice de l'association avec la spectinomycine dans le traitement de la dysenterie porcine repose plutôt dans l'extension du spectre à un plus grand nombre d'organismes, autrement dit, la spectinomycine agirait contre des pathogènes présents au même moment ou sur des bactéries entériques provoquant des maladies intestinales favorables au développement de la dysenterie porcine.

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Linco-Spectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

Lorsque l'on examine les données de sensibilité de *B. hyodysenteriae* à la lincomycine *in vitro*, même si des différences apparaissent selon les zones géographiques et qu'une variabilité est observée en raison de l'absence de méthodologie standardisée pour la conduite des tests, il apparaît clairement que l'éventail de concentrations minimales inhibitrices (CMI) est large et que la plupart des isolats montre une augmentation de la CMI dans une population bactérienne où la souche sauvage est limitée (voire absente). Les données disponibles ne permettent pas d'établir un schéma clair d'évolution des CMI dans le temps. Toutefois, certaines tentatives ont été menées afin d'établir des liens entre des CMI et le résultat clinique, avec l'utilisation de données cliniques et/ou de pharmacocinétique (concentration du contenu dans le colon) limitées. Ces données indiquent que les souches présentant un certain niveau d'augmentation de la CMI peuvent néanmoins être traitées de façon efficace, avec un résultat clinique favorable. Il semble toutefois que cela ne représente qu'une minorité de souches; en outre, ceci est basé sur une faible quantité de données et sur plusieurs estimations, et aucune concentration critique ferme n'a pu être établie jusqu'à présent.

Plusieurs pathogènes entériques du porc peuvent être associés aux infections dues à *B. hyodysenteriae* et constituent des cibles possibles pour la spectinomycine. Il s'agit notamment d'*Escherichia coli*, des *Salmonella* spp. et des *Campylobacter* spp. Avec *E. coli* et *Salmonella*, sur la base de données *in vitro*, des taux de résistance à la spectinomycine d'environ 30-50 % peuvent être attendus. Certaines souches peuvent être naturellement résistantes. Avec *Campylobacter*, des taux de résistance variables mais potentiellement élevés ont été montrés pour la lincomycine; toutefois, la situation pourrait s'avérer plus complexe car ces bactéries sont considérées comme sensibles à la spectinomycine, pour laquelle peu de données sont disponibles.

Les données cliniques disponibles montrent que cette association, administrée dans l'eau potable à une dose de 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour pendant 7 jours (c'est-à-dire la dose harmonisée pour Linco-Spectin 100), est efficace sur le plan clinique pour traiter des co-infections impliquant *B. hyodysenteriae* et d'autres pathogènes entériques ciblés par la spectinomycine et se montre, dans ces situations, supérieure aux substances utilisées individuellement. L'étiologie associée de *B. hyodysenteriae* et son rôle dans la pathogenèse n'est toutefois pas entièrement clair et aucun suivi bactériologique n'a été effectué au cours de ces études. Mais surtout, ces études sont très anciennes (elles ont été menées dans le contexte du développement et de la commercialisation de cette association il y a plus de 40 ans) et la sensibilité des souches de *B. hyodysenteriae* *in vitro* est inconnue. Par conséquent, la plupart des données cliniques disponibles ne tiennent pas compte du statut actuel de sensibilité/résistance *in vitro* des espèces bactériennes concernées.

Seule une étude portant sur des prémélanges médicamenteux contenant l'association lincomycine-spectinomycine utilisés contre la dysenterie porcine a été soumise. Les résultats sont favorables mais le traitement était métaglycémique. Quelques rares données provenant de la littérature, portant sur l'administration dans l'alimentation de lincomycine uniquement, montrent une majorité d'échec de traitement ou de rechutes. Les durées de traitement n'étaient pas claires mais étaient probablement de plusieurs semaines. Plus généralement, le traitement par prémélanges médicamenteux et poudres orales pour une administration avec l'alimentation chez le porc contenant l'association lincomycine-spectinomycine, tel qu'actuellement recommandé, expose les pathogènes cibles et autres bactéries à de faibles doses sur des périodes prolongées, ce qui augmente le risque de sélection de la résistance.

Par conséquent, lorsque l'on considère le taux élevé de résistance *in vitro* de *B. hyodysenteriae*, et dans une moindre mesure de possibles pathogènes associés, associé aux limites des données cliniques disponibles, il semble que dans la situation actuelle, l'association ne reste efficace que dans une minorité de situations sur le terrain, et aucun critère d'interprétation bien établi ou de méthode standardisée pour la conduite des tests n'existe qui pourrait permettre à l'utilisateur de prédire l'efficacité contre *B. hyodysenteriae*. Cette incertitude majeure ne peut pas être traitée avant que de nouvelles études cliniques ne soient menées, dans des conditions bien contrôlées comprenant des

diagnostics corrects, un suivi des pathogènes bactériens impliqués et la détermination de leur sensibilité *in vitro*.

Pour des raisons similaires, c'est-à-dire en raison de taux de résistance *in vitro* élevés, dans le contexte d'une procédure de saisine (EMA/V/A/100)² menée en 2014 au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine pour une administration par voie orale dans l'alimentation ou l'eau potable à des porcs, le CVMP a recommandé la suppression de l'indication «dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae*» de l'information sur le produit. La tylosine, un macrolide, est étroitement liée aux lincosamides et se lie à un site de liaison ribosomal superposé. Il a été conclu que la plupart des isolats de *Brachyspira* montraient une résistance *in vitro* et que l'on ne pouvait pas attendre de la tylosine par voie orale qu'elle soit suffisamment efficace pour le traitement de la dysenterie porcine. On considère généralement que le statut de résistance à la tylosine est proche de celui de la lincomycine en raison d'une résistance croisée (voir par exemple le document de réflexion du CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))³, bien que les deux ne soient pas directement comparables, les CMI pour la tylosine étant, globalement, plus élevées et les doses utilisées et la pharmacocinétique pouvant également être différentes. Cette décision du CVMP devrait également être prise en compte dans la présente procédure de saisine.

Il apparaît qu'actuellement, les pleuromutilines constituent toujours une alternative efficace pour le traitement de la maladie, bien que des augmentations des CMI, jugées alarmantes, aient été détectées au cours de plusieurs enquêtes (voir le document de réflexion du CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))⁴. Les pleuromutilines partagent également avec les lincosamides des sites de liaison superposés au niveau du centre ribosomal de la peptidyltransférase et des souches multirésistantes (aux pleuromutilines, aux macrolides et aux lincosamides) sont apparues. En outre, certaines mutations au niveau de cette zone peuvent entraîner une augmentation des CMI aux pleuromutilines et aux lincosamides. Il s'ensuit que, bien que des inquiétudes puissent être exprimées si les pleuromutilines restent la seule classe d'antibiotiques indiquée pour le traitement de la dysenterie porcine, l'utilisation de lincomycine contre des souches présentant une sensibilité intermédiaire pourrait potentiellement contribuer au développement de la résistance aux pleuromutilines à travers une co-sélection.

Le CVMP estime que l'augmentation évidente des CMI dans les isolats européens de *B. hyodysenteriae* par rapport aux souches sauvages a un impact sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le groupe de produits en cours d'évaluation car ceci n'est pas pris en considération dans la plupart des études d'efficacité clinique disponibles ayant été menées au moment du développement du produit. Aucune concentration critique ferme n'a pu être proposée, qui pourrait permettre de prédire l'efficacité clinique en présence d'isolats peu sensibles, qui représentent actuellement la majorité des isolats. On considère que les indications relatives à la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* et aux pathogènes associés ne sont pas suffisamment étayées et que l'utilisation des produits dans ces conditions implique un risque d'échec de traitement qui est, en outre, lié à un risque de nouvelle sélection et co-sélection de résistance.

Malgré la faible activité du principe actif *in vitro* contre *L. intracellularis*, qui apparaît du peu de données disponibles, les résultats d'une étude multicentrique de terrain relativement récente viennent appuyer l'efficacité de l'association lincomycine-spectinomycine à une dose de 3,33 mg de lincomycine

²http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Veterinary_medical_products_containing_tylosin_to_be_administered_orally_via_feed_or_the_drinking_water_to_pigs/vet_referral_000098.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

³ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

⁴ CVMP reflection paper on use of pleuromutilins in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/AWP/119489/2012) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500154734.pdf

et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour pendant 7 jours dans l'eau potable. Il n'existe que de faibles preuves que l'effet sur l'infection due à *L. intracellularis* soit supérieur à celui observé avec les substances utilisées individuellement, et les rôles respectifs de la lincomycine et de la spectinomycine dans le contexte de l'iléite porcine n'ont pas été bien établis. Il est possible que les substances agissent en synergie, à différents endroits (action intra- et extracellulaire) ou en influençant les conditions de la flore intestinale dans le même temps. Les données provenant d'un test de provocation suggèrent une efficacité dans le cas d'une entéropathie proliférative associée à une épidémie de colibacillose, bien que l'étude n'ait pas été conçue de façon formelle pour examiner l'efficacité contre *E. coli*.

Par conséquent, sur la base du spectre d'activité de l'association, des considérations générales relatives à la pathogenèse de l'entéropathie proliférative porcine et des données cliniques disponibles, il est considéré que l'indication de traitement et de prévention de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) due à *L. intracellularis*, et aux pathogènes entériques associés (*E. coli*) à une dose de 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour pendant 7 jours dans l'eau potable, approuvée au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 34 (EMEA/V/A/088) pour Linco-Spectin 100, est justifiée.

Une étude monocentrique portant sur une utilisation dans l'alimentation est présentée et montre un effet bénéfique en cas d'entéropathie proliférative porcine, mais cette étude porte sur la lincomycine utilisée seule à une dose élevée par rapport aux doses utilisées dans l'association.

Aucune donnée d'efficacité appropriée, voire aucune donnée du tout, n'a été présentée pour les autres indications actuellement approuvées pour le groupe de produits en cours d'évaluation.

La plupart des données d'efficacité clinique disponibles concernent l'administration de l'association sous forme de poudre dans l'eau potable; celles provenant de la base pour la posologie harmonisée de 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour pendant 7 jours pour Linco-Spectin 100, telle qu'approuvée au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 34 (EMEA/V/A/088).

Des données très limitées, voire inexistantes, ont été fournies afin d'étayer l'utilisation de prémélanges médicamenteux et de poudres orales à administrer avec l'alimentation contenant de la lincomycine et de la spectinomycine. L'administration de l'association de lincomycine et de spectinomycine avec l'alimentation animale est actuellement recommandée à des doses relativement faibles et pour des périodes prolongées (environ 1 à 2,5 mg de principes actifs associés par kg (qui représente entre 10 % et 25 % de la dose quotidienne pour les poudres pour une administration dans l'eau potable) pour une période relativement longue de 21 jours). Cette faible dose administrée pendant une longue période implique un risque élevé de sélection de résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes et commensales et d'échec de traitement.

Les données sur les résidus présentées pour les poudres pour une administration dans l'eau potable ne remettent pas en question les temps d'attente approuvés pour chaque produit individuellement à la dose de 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour, pendant 7 jours. Les données de pharmacovigilance n'indiquent pas non plus de risque de violation de la limite maximale de résidus (LMR). Par conséquent, le comité estime qu'il n'est pas nécessaire de modifier les temps d'attente actuellement approuvés pour la viande et les abats de porc pour les produits concernés par la procédure.

Indications, dosages et données sur les résidus chez les poulets

Les données de sensibilité *in vitro* indiquent que la spectinomycine et la lincomycine peuvent agir en synergie contre les mycoplasmes aviaires tels que *M. gallisepticum*. Chez ces espèces bactériennes, il n'existe pas de preuves d'une population résistante importante ou d'un statut de résistance en évolution. La spectinomycine agit contre l'*E. coli* aviaire, avec des taux observés de résistance *in vitro*

inférieurs à 20 %. La spectinomycine agit également contre les *Salmonella* spp. et les deux composés agissent contre les *Campylobacter* spp.

Une série d'anciennes études utilisant des modèles de tests de provocation montrent l'efficacité de l'association administrée dans l'eau potable chez les poulets infectés par *M. gallisepticum* et/ou *E. coli* ou par *M. synoviae*. Bien que les doses ne soient exprimées qu'en termes de niveaux dans l'eau, on peut estimer que les doses optimales varient de 75 à 300 mg de principes actifs associés par kg. Dans ces études, la supériorité de l'association sur la spectinomycine utilisée seule n'est pas clairement établie.

Une série d'anciennes études de terrain, portant sur l'impact d'un traitement systématique sur les performances zootechniques des troupeaux par rapport à un groupe de contrôle positif, sont également présentées. Dans ces études, il semble que le traitement soit utilisé en prévention d'une façon non spécifique, peut-être même comme facteur de croissance. La posologie habituelle dans ces études comprend une première phase d'environ 150 mg de principes actifs associés/kg/jour et une seconde phase d'environ 50 mg de principes actifs associés/kg/jour. Il est probable qu'au début le produit ait été développé et utilisé de la même façon comme facteur de croissance et pour prévenir la mortalité et les baisses de performance.

Dans un test de provocation contrôlé négativement, randomisé, en aveugle et conforme aux BPC, les poulets ont été traités avec une poudre pour une administration dans l'eau potable, contenant une association de lincomycine et de spectinomycine contre des infections expérimentales par *E. coli*, par *M. gallisepticum* et par une association d'*E. coli* et de *M. gallisepticum*. Cette étude a montré que, globalement, l'association lincomycine-spectinomycine a nettement amélioré les critères cliniques, pathologiques et bactériologiques testés dans un modèle expérimental d'infection par aérosol, à une dose de 16,65 mg de lincomycine et 33,35 mg de spectinomycine/kg (50 mg de principes actifs associés/kg) par jour pendant 7 jours. Les bactéries ont été fréquemment ré-isolées chez les animaux traités et dans le cas d'*E. coli*, la réduction du pourcentage d'animaux positifs n'était pas statistiquement significative. Ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter en termes d'efficacité sur le terrain car cette étude était basée sur un modèle d'infection expérimental. En outre, dans l'étude, les signes cliniques induits ne peuvent être considérés que comme modérés, aucun décès n'ayant été constaté et les scores cliniques étant plutôt faibles.

Sur la base de la dernière étude principalement, on considère que l'indication relative à la maladie respiratoire chronique (MRC) chez le poulet due à *M. gallisepticum* et *E. coli* et associée à un faible taux de mortalité, ainsi que la posologie associée de 16,65 mg de lincomycine et 33,35 mg de spectinomycine/kg (50 mg de principes actifs associés/kg) par jour pendant 7 jours, telle qu'approuvée au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 34 (EMA/V/A/088) pour Linco-Spectin 100, sont approuvées en tant que seules indications et posologies validées pour les poulets. Sur la base des informations disponibles, il apparaît que les taux de résistance chez les bactéries cibles sont relativement faibles et rien n'indique une évolution de ce statut. La suppression de l'espèce cible «poulets» des produits concernés pourrait augmenter l'utilisation de substances antimicrobiennes actuellement considérées comme encore plus critiques en termes de conséquences de la sélection de résistance et d'importance pour la santé publique, telles que les fluoroquinolones.

Les propriétés pharmacocinétiques de la spectinomycine permettent de savoir que seules des quantités négligeables sont absorbées au niveau des intestins et que, dans tous les cas, les niveaux sanguins n'atteignent pas les CMI. En outre, la spectinomycine est un produit polaire et ne traverse pas facilement les membranes pour se propager dans le compartiment intracellulaire. Néanmoins, il existe des indications (provenant d'études cliniques de laboratoire) d'une efficacité clinique contre *E. coli* située dans et contractée via les voies respiratoires et contre les mycoplasmes, qui sont des infections intracellulaires. Sur la base de tests *in vitro*, certains ont émis l'hypothèse qu'un métabolite

ou un produit de dégradation de la spectinomycine était produit au niveau des intestins, était capable d'atteindre le site d'infection et d'interférer avec l'adhérence d'*E. coli* à la muqueuse respiratoire. Ceci n'a toutefois pas été validé et il n'a pas été démontré que la spectinomycine subit un métabolisme dans une quelconque espèce; les données de pharmacocinétique montrent que la majeure partie de la dose thérapeutique peut être retrouvée dans les selles et l'urine. Une explication probable du mécanisme d'action de la spectinomycine contre l'infection respiratoire due à *E. coli* est plutôt un effet indirect de la flore intestinale, entraînant une réduction de l'excrétion dans l'environnement. Par conséquent, bien que l'association de lincomycine et de spectinomycine ait démontré son efficacité clinique contre *E. coli* chez les poulets, une mention appropriée devrait être ajoutée à la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP, afin de refléter l'absence d'absorption de la spectinomycine au niveau des intestins.

L'ensemble des indications et des instructions relatives à la posologie correspondant à la prévention systématique chez des animaux sains ou à des taux fixes d'antibiotiques dans l'eau potable liées à des expositions variables et incontrôlées aux antibiotiques doivent être supprimées de l'information sur le produit.

Aucune donnée n'a été fournie pour étayer l'utilisation d'un prémélange médicamenteux chez les poulets.

Les données sur les résidus présentées pour les poudres pour une administration dans l'eau potable ne remettent pas en question les temps d'attente approuvés pour chaque produit individuellement à la dose de 16,65 mg de lincomycine et 33,35 mg de spectinomycine/kg/jour, pendant 7 jours. Les données de pharmacovigilance n'indiquent pas non plus de risque de violation de la limite maximale de résidus (LMR). Par conséquent, il n'est pas nécessaire de modifier les temps d'attente actuellement approuvés pour les produits en cours d'évaluation.

Indications, dosages et données sur les résidus chez les espèces de volailles autres que les poulets

Au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 34 (EMA/V/A/088) pour Linco-Spectin 100, les données d'efficacité limitées et l'absence de données sur les résidus n'ont pas conduit à l'autorisation de quelconques indications harmonisées chez les espèces de volailles autres que les poulets. Aucune autre donnée n'a été présentée dans le cadre de cette saisine pour étayer les indications chez les espèces de volailles autres que les poulets.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Compte tenu des données de sensibilité *in vitro* et des données cliniques disponibles pour les porcs, il semble que l'association soit justifiée sur le plan théorique par son large spectre d'activité, dans le cas de la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* et aux pathogènes entériques associés sensibles à la spectinomycine. Sa valeur ajoutée par rapport aux substances utilisées individuellement dans ce contexte a été démontrée au cours d'anciennes études cliniques, bien que ces études aient montré des limites au niveau du critère d'inclusion bactériologique et du suivi bactériologique. Toutefois, les données de sensibilité *in vitro* disponibles suggèrent que le bénéfice attendu est maintenant considérablement réduit en raison d'une augmentation rapide et très entendue de la CMI chez *B. hyodysenteriae*. Bien que certains foyers de maladie continueraient à être traités avec une efficacité suffisante dans la situation de terrain actuelle, les risques d'échec de traitement et de retard de traitement efficace par pleuromutilines, en raison de taux de résistance *in vitro* élevés et d'une grande incertitude quant au résultat clinique en découlant, sont considérés comme étant supérieurs au bénéfice clinique observé dans une minorité d'épidémies sur le terrain. De plus, l'utilisation du produit dans de telles conditions est associée à un risque de nouvelle sélection ou co-sélection de résistance.

Les mises en garde du RCP informant l'utilisateur du statut de résistance ne sont pas considérées comme suffisantes pour atténuer ce risque, notamment en raison de l'absence de critère d'interprétation et de méthodes standardisées pour les tests de sensibilité. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation de cette classe de produits contre la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* est considéré comme défavorable, en raison du développement d'une résistance acquise et d'une grande incertitude en termes d'efficacité *in vivo*. L'indication relative au traitement contre la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* ne peut plus être maintenue et doit donc être supprimée.

Les poudres pour une administration dans l'eau potable contenant une association de lincomycine et de spectinomycine pour une administration par voie orale aux porcs à une dose de 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg (10 mg de principes actifs associés/kg) par jour pendant 7 jours sont considérées comme efficaces dans les cas d'entéropathie proliférative porcine due à *L. intracellularis* et à de possibles pathogènes associés, parmi lesquels *E. coli*. Le risque de souches potentiellement résistantes *in vitro* doit être inclus dans l'information sur le produit.

Chez les poulets, les poudres pour une administration dans l'eau potable contenant une association de lincomycine et de spectinomycine à une dose de 16,65 mg de lincomycine et 33,35 mg de spectinomycine/kg (50 mg de principes actifs associés/kg) par jour pendant 7 jours sont considérées comme efficaces dans les cas de MRC due à *M. gallisepticum* et *E. coli*, et associées à un faible taux de mortalité. La suppression de l'espèce cible «poulets» des produits concernés pourrait augmenter l'utilisation de substances antimicrobiennes actuellement considérées comme encore plus critiques en termes de conséquences de la sélection de résistance et d'importance pour la santé publique, telles que les fluoroquinolones.

L'utilisation de prémélanges médicamenteux ou de poudres pour une administration avec l'alimentation contenant une association de lincomycine et de spectinomycine est actuellement recommandée à des doses relativement faibles et sur des périodes prolongées, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'une utilisation comme facteur de croissance. Une telle utilisation n'a pas été associée à une preuve substantielle de l'efficacité du traitement ou à une métaphylaxie associée; par conséquent, cela implique également un risque élevé de sélection de résistance et d'échec de traitement. Compte tenu du fait que ces formulations pour une administration dans l'eau potable sont disponibles, et qu'elles sont recommandées pour de plus courtes périodes de traitement sur la base de données d'efficacité suffisantes, il est considéré que le rapport bénéfice/risque global pour les prémélanges médicamenteux et les poudres pour une administration avec l'alimentation contenant une association de lincomycine et de spectinomycine est défavorable et que les autorisations de mise sur le marché pour ces produits doivent de ce fait être retirées.

Toute autre utilisation de produit que l'utilisation de poudres pour une administration dans l'eau potable implique un risque d'échec de traitement et de développement de résistance chez les bactéries pathogènes et commensales, en raison d'une exposition inutile ou inappropriée aux agents antimicrobiens, risque qui n'est pas contrebalancé par un bénéfice démontré.

Par conséquent, le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments vétérinaires contenant une association de lincomycine et de spectinomycine, présentés sous forme de poudres pour une administration dans l'eau potable, reste favorable et l'information sur le produit devra être modifiée conformément aux modifications recommandées en Annexe III.

Motifs du retrait des autorisations de mise sur le marché pour les prémélanges médicamenteux et les poudres pour une administration avec l'alimentation contenant une association de lincomycine et de spectinomycine et modification des autorisations de mise sur le marché pour les poudres pour une administration dans l'eau potable contenant une association de lincomycine et de spectinomycine

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé que l'utilisation de prémélanges médicamenteux contenant une association de lincomycine et de spectinomycine est étayée par des données cliniques non pertinentes et les posologies actuellement recommandées impliquent un risque plus élevé de sélection et de développement de résistance, en raison d'une exposition à de faibles taux d'antibiotiques sur des périodes prolongées. Le rapport bénéfice/risque global pour de telles formulations de produits est ainsi considéré comme défavorable.
- le CVMP a estimé que l'utilisation de poudres pour une administration avec l'alimentation contenant une association de lincomycine et de spectinomycine n'est étayée par aucune donnée et les posologies actuellement recommandées impliquent un risque plus élevé de sélection et de développement de résistance, en raison d'une exposition à de faibles taux d'antibiotiques sur des périodes prolongées. Le rapport bénéfice/risque global pour de telles formulations de produits est ainsi considéré comme défavorable.
- le CVMP a estimé que sur la base des données disponibles pour les poudres pour une administration dans l'eau potable contenant une association de lincomycine et de spectinomycine, le rapport bénéfice/risque global est favorable et l'information sur le produit devrait être modifiée, comme indiqué dans l'Annexe III.

le CVMP a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les prémélanges médicamenteux et les poudres pour une administration avec l'alimentation pour les porcs et/ou les poulets contenant une association de lincomycine et de spectinomycine, comme décrits dans l'Annexe I.

En outre, le CVMP a recommandé des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché pour les poudres pour une administration dans l'eau potable contenant une association de lincomycine et de spectinomycine, pour une administration par voie orale aux porcs et/ou aux poulets (voir Annexe I), afin de modifier les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, conformément aux modifications recommandées pour l'information sur le produit telles que décrites dans l'Annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice pour l'ensemble des poudres pour une administration dans l'eau potable contenant une association de lincomycine et de spectinomycine pour une administration par voie orale aux porcs et/ou aux poulets

Résumé des caractéristiques du produit

4.1 Espèces cibles

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence aux espèces de volailles autres que les poulets.

Lorsque les espèces cibles suivantes ont déjà été approuvées, la formulation ci-dessous relative aux espèces dont il est question doit être utilisée:

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Porcins

Pour le traitement et la métaphylaxie de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) due à *Lawsonia intracellularis* et aux pathogènes entériques associés (*Escherichia coli*) sensibles à la lincomycine et à la spectinomycine.

La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

Poulets

Pour le traitement et la métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique (MRC) due à *Mycoplasma gallisepticum* et *Escherichia coli* sensibles à la lincomycine et à la spectinomycine, et associée à un faible taux de mortalité.

La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

Ajouter pour tous les produits:

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Une part importante des souches d'*E. coli* montrent des CMI (concentrations minimales inhibitrices) élevées contre l'association lincomycine-spectinomycine et peuvent être cliniquement résistantes, bien qu'aucune concentration critique ne soit définie.

En raison de contraintes techniques, la sensibilité de *L. intracellularis* est difficile à tester *in vitro* et il n'existe aucune donnée sur le statut de résistance à l'association lincomycine-spectinomycine pour cette espèce.

Lorsque les espèces cibles suivantes ont déjà été approuvées, la formulation ci-dessous relative aux espèces dont il est question doit être utilisée:

4.9 Quantités à administrer et voie d'administration

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation systématique/prophylactique.

Pour administration dans l'eau potable.

Les posologies recommandées sont:

Porcins: 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour, pendant 7 jours.

Poulets: 16,65 mg de lincomycine et 33,35 mg de spectinomycine/kg/jour, pendant 7 jours.

Lorsque les espèces cibles suivantes ont déjà été approuvées, les temps d'attente suivants s'appliquent:

4.11 Temps d'attente

Porcins: À compléter au niveau national.

Poulets: À compléter au niveau national.

Non autorisé pour une utilisation chez les oiseaux produisant des œufs destinés à la consommation humaine, y compris les poussins de remplacement destinés à produire des œufs pour la consommation humaine.

Les animaux ne doivent pas être abattus en cours de traitement s'ils sont destinés à la consommation humaine.

Ajouter pour tous les produits et supprimer le texte existant:

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à la dysenterie porcine due à *Brachyspira hyodysenteriae* ou à d'autres espèces bactériennes que celles spécifiées dans les indications.

La lincomycine agit contre les bactéries à Gram positif, certaines bactéries anaérobies à Gram négatif et les mycoplasmes. Elle possède peu, voire aucune action contre les bactéries à Gram négatif telles qu'*Escherichia coli*.

La spectinomycine est un antibiotique aminocyclitol dérivé de *Streptomyces spectabilis*; elle possède une activité bactériostatique et agit contre les *Mycoplasma* spp. et contre certaines bactéries à Gram négatif telles qu'*E. coli*.

Le mécanisme par lequel la spectinomycine administrée par voie orale agit sur les pathogènes au niveau systémique en dépit d'une mauvaise absorption n'est pas totalement élucidé et pourrait en partie reposer sur des effets indirects sur la flore intestinale.

Chez *E. coli*, la distribution des CMI semble être bimodale, avec un nombre significatif de souches présentant des CMI élevées; ceci pourrait correspondre, en partie, à une résistance naturelle (intrinsèque).

Des études *in vitro*, ainsi que des données d'efficacité clinique, montrent que l'association lincomycine-spectinomycine agit contre *Lawsonia intracellularis*.

En raison de contraintes techniques, la sensibilité de *L. intracellularis* est difficile à tester *in vitro* et il n'existe aucune donnée sur le statut de résistance à l'association lincomycine-spectinomycine pour cette espèce.

Étiquetage:

5. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence aux espèces de volailles autres que les poulets.

Notice

Lorsque les espèces cibles suivantes ont déjà été approuvées, la formulation ci-dessous relative aux espèces dont il est question doit être utilisée:

4. INDICATION(S)

Porcins

Pour le traitement et la métaphylaxie de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) due à *Lawsonia intracellularis* et aux pathogènes entériques associés (*Escherichia coli*) sensibles à la lincomycine et à la spectinomycine.

La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

Poulets

Pour le traitement et la métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique (MRC) due à *Mycoplasma gallisepticum* et *Escherichia coli* sensibles à la lincomycine et à la spectinomycine, et associée à un faible taux de mortalité.

La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence aux espèces de volailles autres que les poulets.

Lorsque les espèces cibles suivantes ont déjà été approuvées, la formulation ci-dessous relative aux espèces dont il est question doit être utilisée:

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation systématique/prophylactique.

Pour administration dans l'eau potable.

Les posologies recommandées sont:

Porcins: 3,33 mg de lincomycine et 6,67 mg de spectinomycine/kg/jour, pendant 7 jours.

Poulets: 16,65 mg de lincomycine et 33,35 mg de spectinomycine/kg/jour, pendant 7 jours.

Lorsque les espèces cibles suivantes ont déjà été approuvées, les temps d'attente suivants s'appliquent:

10. TEMPS D'ATTENTE

Porcins: À compléter au niveau national.

Poulets: À compléter au niveau national.

Non autorisé pour une utilisation chez les oiseaux produisant des œufs destinés à la consommation humaine, y compris les poussins de remplacement destinés à produire des œufs pour la consommation humaine.

Les animaux ne doivent pas être abattus en cours de traitement s'ils sont destinés à la consommation humaine.

Ajouter pour tous les produits:

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Mises en garde particulières à chaque espèce cible:

Une part importante des souches d'*E. coli* montrent des CMI (concentrations minimales inhibitrices) élevées contre l'association lincomycine-spectinomycine et peuvent être cliniquement résistantes, bien qu'aucune concentration critique ne soit définie.

En raison de contraintes techniques, la sensibilité de *L. intracellularis* est difficile à tester *in vitro* et il n'existe aucune donnée sur le statut de résistance à l'association lincomycine-spectinomycine pour cette espèce.

...