

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages du médicament vétérinaire, espèces animales, voies d'administration, titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les états membres

Etats membres EU/EEA	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Autriche	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Autriche	Linco-Spectin forte- lösliches Pulver für Tiere	Lincomycin (as lincomycin- hydrochlorid- monohydrat) and spectinomycin (as spectinomycin sulfate)	22.2 g lincomycin and 44.5 g spectinomycin per 100 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Poulets	Orale
Belgique	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Poulets	Orale
Bulgarie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles – poules, poulets and dindes	Orale
Chypre	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grèce	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Poulets	Orale
République Tchèque	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 République Tchèque	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles	Orale
Danemark	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finlande	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Poulets	Orale

Estonie	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles (poulets de chair)	Orale
France	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine spectinomycine	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins	Orale
Allemagne	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Allemagne	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Hühner) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre	Porcins Poulets (poulets de chair, poulette)) Dindes	Orale
Grèce	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grèce	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Poulets (poulets de chair)	Orale
Hongrie	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Hongrie	Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulphate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Poulets Dindes	Orale

Irlande	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irlande	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable. Poudre soluble jaune pale à beige pale	Porcins et volailles (non- pondeuses)	Porcins : Linco- Spectin 100 poudre soluble est formulée pour administration dans l'eau de boisson. Une solution fraîche doit être préparée chaque jour. Volaille : pour administration dans l'eau de boisson
Italie	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italie	LINCOSPECTIN Polvere orale per uso in acqua da bere per polli da carne e suini	LINCOMYCIN (as Hydrochloride) SPECTINOMYCIN (as Sulfate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre orale pour administration dans l'eau de boisson	Porcins Poulets	Orale
Lettonie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Royaume Uni	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre soluble pour solution buvable	Porcins Volailles	Orale
Lituanie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Poudre soluble	Porcins Volailles (non pondeuses)	Orale
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles	Orale

Pays Bas	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Pays Bas	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre orale	Porcins Volailles, pas les oeufs destinés à la consommation humaine	Orale
Pologne	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Pologne	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Poulets Dindes Canards Pigeons	Orale
Portugal	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre orale	Porcins Volailles (poulets de chair, poulette, et dindes)	Orale
Roumanie	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Royaume Uni	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre soluble	Porcins Poulets Dindes	Orale
Slovaquie	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 République Tchèque	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles	Orale
Slovenie	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles	Orale

Espagne	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espagne	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre orale	Porcins Volailles	Orale
Royaume Uni	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Royaume Uni	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Poudre pour solution buvable	Porcins Volailles	Porcins : pour administration dans l'eau de boisson. Volailles : pour administration en tant que unique source d'eau de boisson quotidienne jusqu'à complète consommation puis administrer de l'eau non médicamenteuse pour le reste de la journée si besoin.

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification du
résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de
la notice**

Résumé général de l'évaluation scientifique de Linco-Spectin 100 et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

Linco-Spectin 100 est une poudre pour solution orale contenant 33,3 g de lincomycine (sous forme de chlorhydrate de lincomycine) et 66,7 g de spectinomycine (sous forme de sulfate de spectinomycine) par boîte de 150 g. La lincomycine est un antibiotique de la famille des lincosamides, étroitement apparenté aux antimicrobiens de la famille des macrolides et des streptogramines B. Elle inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Elle est principalement active contre les bactéries Gram-positives et les anaérobies obligatoires, et contre les mycoplasmes. La lincomycine est bien distribuée dans les tissus et est connue pour produire des concentrations intracellulaires élevées. La spectinomycine est classée comme antibiotique aminocyclitol, proche des aminoglycosides; elle inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité ribosomique 30S. Le spectre d'activité de la spectinomycine comprend les mycoplasmes, les bactéries aérobies Gram-négatives, et les cocci Gram-positifs. La spectinomycine est faiblement absorbée dans le tractus gastro-intestinal et ne traverse pas facilement les membranes.

En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres de l'UE en ce qui concerne les informations sur le produit Linco-Spectin 100 et noms associés, la Belgique a notifié au CVMP (comité des médicaments à usage vétérinaire) et à l'EMA (Agence européenne des médicaments) le 28 septembre 2012 une saisine au titre de l'article 34, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, afin de résoudre les divergences entre les informations sur le produit.

Les principaux points de divergence entre les informations sur le produit existantes portent sur les rubriques suivantes:

- espèces cibles;
- indications;
- posologie;
- temps d'attente.

2. Discussion des données disponibles

Porcins

L'indication pour le traitement de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* et les agents pathogènes associés a été justifiée au travers d'un examen des données de la littérature et d'anciennes données exclusives de sensibilité *in vitro*, d'une étude de la CMI de *B. hyodysenteriae*, et d'anciennes études cliniques.

Les données de la littérature et les anciennes données exclusives de sensibilité *in vitro* montrent que la gamme globale de concentration minimale inhibitrice (CMI) de la lincomycine pour *B. hyodysenteriae* est très large et que les valeurs des CMI₅₀ et CMI₉₀ sont élevées. Dans la nouvelle étude de la CMI portant sur 25 isolats effectuée par la Belgique, une gamme de CMI de la combinaison lincomycine:spectinomycine allant de 1:2 à 32:64 µg/ml a été obtenue, avec une CMI₅₀ de 16:32 et une CMI₉₀ de 32:64 µg/ml. Cela traduit l'acquisition rapide de déterminants de résistance par la bactérie. Pringle *et al.* (2012)¹ ont proposé une limite épidémiologique supérieure à 1 µg/ml pour la lincomycine, où 90 à 100 % des isolats sont classés comme étant «résistants *in vitro*». Pour ces

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

raisons, bien que les données disponibles ne montrent pas d'évolution négative au cours du temps, il ne peut être exclu que les résultats obtenus dans les anciennes études cliniques effectuées au moment du développement du produit ne reflètent pas une efficacité clinique dans les épidémies contemporaines de dysenterie porcine. Cependant, aucune valeur critique clinique n'a été établie et d'après les données fournies, il semble que la sensibilité *in vitro* n'était pas corrélée à l'efficacité clinique. Aucune donnée clinique récente n'a été fournie pour justifier cette allégation. Les divergences pourraient être liées au fait que les diverses bactéries entériques peuvent contribuer à la pathogénèse de la maladie, et une efficacité pourrait être obtenue pour les souches ayant des valeurs de la CMI relativement élevées en raison d'une concentration antimicrobienne locale élevée dans l'intestin. La spectinomycine n'a pas d'effet clinique significatif sur *B. hyodysenteriae*. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché suppose que la spectinomycine pourrait avoir un effet sur les agents pathogènes associés responsables de la dysenterie porcine. Un tel effet n'a toutefois pas été formellement démontré *in vivo* sur des agents pathogènes spécifiques.

Les données de sensibilité *in vitro* d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* étaient peu nombreuses, mais, parmi elles, figuraient des données provenant d'une nouvelle étude paneuropéenne de la CMI conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) portant sur 100 isolats d'*E. coli* et de *Salmonella* issus de cas cliniques. Dans cette étude, la gamme de CMI allait de 4:8 µg/ml à plus de 256:512, avec des valeurs de la CMI₉₀ supérieures à 256 µg/ml pour la spectinomycine, et une distribution apparemment bimodale. Cela indique un taux élevé de forte résistance bien qu'aucune valeur critique clinique ferme n'ait été fixée. Cela pourrait en partie être lié à une résistance naturelle chez ces espèces de bactéries.

Une efficacité clinique à la posologie proposée de 10 mg/kg de poids corporel (pc) pendant 7 jours dans le traitement de la dysenterie porcine a été étayée par deux essais effectués en double exemplaire dans des conditions de laboratoire, et par deux études cliniques de terrain. Ceux-ci n'étaient pas conformes aux BPL ou aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et l'état clinique et bactériologique de l'espèce cible n'était pas bien défini dans les rapports d'étude. Dans l'une des études de terrain, l'état de l'espèce cible était une infection mixte, entérique et respiratoire, impliquant *Salmonella* et *Mycoplasma*, qui n'est que faiblement pertinente pour l'indication revendiquée. La combinaison lincomycine-spectinomycine s'est également avérée présenter une meilleure efficacité que chaque principe actif pris individuellement. Bien que dans ces études les doses étaient exprimées en termes de concentration dans l'eau de boisson de sorte que les doses réelles ne pouvaient être estimées qu'en mg/kg pc, les estimations ont été considérées suffisamment proches de la posologie recommandée. Par ailleurs, la posologie harmonisée est celle recommandée dans une grande majorité des États membres.

Compte tenu de l'ensemble des données, le CVMP a estimé que cette indication peut être maintenue.

Pour justifier l'indication pour le traitement de l'entéropathie proliférative causée par *Lawsonia intracellularis*, un examen de la littérature sur les données de sensibilité *in vitro* a été fourni, ainsi que deux études d'efficacité clinique plus anciennes.

Les résultats des données de CMI de la littérature, qui ne concernent que quelques isolats, indiquent globalement des valeurs de la CMI élevées pour la lincomycine et la spectinomycine. Aucune valeur critique clinique n'est établie.

Dans une étude de provocation conformes aux BPL, des porcs ont reçu la dose recommandée de 10 mg/kg pc, mais pendant 21 jours au lieu de 7 jours. La combinaison a montré des effets bénéfiques quant à la réduction des lésions et des effets zootechniques, et la dissémination bactérienne a été complètement stoppée. La combinaison a présenté une meilleure efficacité que la lincomycine seule. Dans une étude de terrain multicentrique conforme aux BPC, des porcs ont été traités comme recommandé et une médication avec Linco-Spectin 100 pendant 7 et 14 jours s'est avérée efficace pour le traitement de l'iléite du porc. Le traitement des porcs souffrant d'iléite pendant plus de 7 jours n'a présenté aucun avantage.

Bien que les rares données disponibles indiquent que l'activité *in vitro* des principes actifs contre *L. intracellularis* est faible, si l'on considère l'usage bien établi du produit dans l'UE et que les rapports de pharmacovigilance ne montrent aucun signalement de manque d'efficacité, on peut affirmer que la situation clinique n'est pas directement corrélée à l'efficacité clinique du produit. Cela pourrait s'expliquer par une action combinée intra- et extracellulaire de la lincomycine et de la spectinomycine, respectivement. Par ailleurs, *L. intracellularis*, comme *Brachyspira* spp. et d'autres organismes intestinaux atypiques, est probablement dépendant des conditions établies dans l'intestin par d'autres bactéries.

Compte tenu de l'ensemble des données, le CVMP a estimé que cette indication peut être acceptée.

Le temps d'attente de 0 jour a bien été étayé par une étude sur les résidus où des porcs ont été traités en appliquant la posologie proposée harmonisée de 10 mg/kg pc/jour pendant 7 jours, et il est jugé acceptable par le CVMP.

Compte tenu du champ d'application de la présente saisine au titre de l'article 34, l'indication proposée pour le traitement de l'infection par *L. intracellularis* chez les porcins a été considérée acceptable. En ce qui concerne *B. hyodysenteriae*, notamment les points susmentionnés, plusieurs problèmes ont été identifiés:

- tous les auteurs contemporains semblent admettre qu'il existe une résistance largement répandue de *B. hyodysenteriae* à la lincomycine, bien qu'aucune valeur critique clinique ne soit disponible et qu'on ne sache pas dans quelle mesure les souches présentant des CMI accrues sont cliniquement résistantes;
- aucun nouvel essai clinique, aucune étude de terrain ou publication ne permet de démontrer l'efficacité de la combinaison lincomycine-spectinomycine contre les épidémies contemporaines de dysenterie porcine, sur la base des actuelles posologies approuvées.

Cependant, le CVMP a estimé que l'indication pour le traitement de l'infection par *B. hyodysenteriae* doit être maintenue, compte tenu du champ d'application de la présente saisine au titre de l'article 34.

Une mise en garde claire quant à la possibilité d'échec du traitement du fait de souches cliniquement résistantes de *B. hyodysenteriae* et d'entérobactéries associées (*E. coli*) doit toutefois être incluse dans la rubrique 4.4 «Mises en garde particulières à chaque espèce cible» du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Des informations concernant la diminution de la sensibilité largement répandue de *B. hyodysenteriae* et la distribution bimodale d'*E. coli* doivent être ajoutées à la rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques». De même, des informations concernant l'absence de données sur le développement de la résistance de *L. intracellularis* doivent être incluses dans les sections susmentionnées du RCP.

Poulets

L'indication pour le traitement de la maladie respiratoire chronique (MRC) associée à *Mycoplasma gallisepticum* et *E. coli* a été étayée par deux récentes études de la CMI et par des données de CMI de la littérature plus anciennes. En outre, en complément d'anciennes études expérimentales et d'études d'efficacité clinique de terrain, une récente étude exclusive de provocation a été présentée, dans laquelle un total de 210 poulets ont été utilisés pour tester l'efficacité du produit contre l'infection induite par *E. coli* et/ou *M. gallisepticum*.

Dans le RCP proposé harmonisé, toutes les références à un traitement prophylactique ont été supprimées, ce qui a été confirmé par le CVMP.

Parmi les données de sensibilité *in vitro* de *M. gallisepticum*, une nouvelle étude de la CMI de la combinaison lincomycine-spectinomycine (rapport 1:2) a été effectuée sur 60 isolats, et a montré une

gamme de CMI de [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml], et des valeurs des CMI₅₀ et des CMI₉₀ de 0.5:1 et 2:4 µg/ml, respectivement. Globalement, compte tenu également de données de la littérature plus anciennes, les gammes de CMI relativement étroites et les valeurs faibles des CMI₅₀ et CMI₉₀, ainsi que la distribution monomodale indiquent un faible niveau de résistance qui ne semble pas évoluer. La combinaison pourrait avoir un effet synergique sur *Mycoplasma*, mais sa signification clinique n'a pas été étudiée.

Pour *E. coli*, une nouvelle étude paneuropéenne de la CMI portant sur 67 isolats de poulet et 33 isolats de dinde, a montré une large gamme de CMI (de 2:4 à plus de 256:512 µg/ml), une CMI₉₀ de la spectinomycine élevée (256 µg/ml) et une distribution bimodale. Globalement, compte tenu également de données de la littérature plus anciennes, un taux de résistance clinique d'au moins 10 % a été proposé. Cela pourrait en partie être dû à une résistance naturelle. Cependant, à nouveau, aucune valeur critique ferme n'a été établie. Rien ne prouve que cette situation soit en cours d'évolution.

Les propriétés pharmacocinétiques de la spectinomycine démontrent que seules des quantités négligeables sont absorbées dans l'intestin et que dans tous les cas, les taux sanguins n'atteignent pas les concentrations CMI dans les voies respiratoires des poulets après une administration orale. De plus, la spectinomycine est polaire et ne traverse pas facilement les membranes et est distribuée dans le milieu intracellulaire. D'après des essais *in vitro*, une hypothèse a été émise selon laquelle un métabolite ou un produit de dégradation de la spectinomycine serait produit dans l'intestin et serait capable d'atteindre le site d'infection et d'interférer avec l'adhérence d'*E. coli* aux muqueuses respiratoires, mais cette hypothèse n'a pas été validée (Goren *et al.*, 1988)². Ainsi, il est difficile de déterminer si un produit combiné pour cette indication est plus valable qu'un produit de monothérapie (par exemple, la lincomycine).

Plusieurs anciennes études de provocation en laboratoire ont démontré une efficacité de la combinaison contre des inoculations expérimentales avec *Mycoplasma spp.* et/ou *E. coli* chez les poulets. L'efficacité est apparue meilleure qu'avec la lincomycine seule, et légèrement meilleure qu'avec la spectinomycine seule. Cependant, les posologies utilisées manquaient singulièrement de clarté et allaient probablement de la dose proposée de 50 mg/kg pc/jour à la dose approuvée la plus élevée de 150 mg/kg pc. Dans une étude de provocation conforme aux BPC nouvellement fournie, le produit utilisé à 50 mg/kg/jour pendant 7 jours s'est avéré efficace pour réduire les signes cliniques et les lésions associées à une infection expérimentale par *E. coli* et/ou *M. gallisepticum* chez des poulets, bien que le taux de réisolement bactérien était élevé – et sa réduction n'était pas statistiquement significative pour *E. coli* – et les valeurs de la CMI des souches infectieuses étaient à la limite inférieure de la gamme déterminée dans les études de la CMI. Cette étude a été la seule démonstration formelle attestant des bénéfices de la dose de 50 mg/kg pc, et la provocation obtenue n'était que légère à modérée, sans mortalité observée.

Les études de terrain plus anciennes utilisaient généralement une posologie de 150 mg/kg pc dans une première phase, puis de 50 mg/kg pc dans une seconde phase. Elles ont été considérées comme faiblement pertinentes car elles portaient sur une prophylaxie systématique et les effets zootechniques/économiques. La dose harmonisée de 50 mg/kg pc est globalement la plus faible dose approuvée parmi les autorisations nationales et la recommandation de traitement individuel la plus fréquente.

Étant donné que la spectinomycine est faiblement absorbée dans le tractus gastro-intestinal et ne traverse pas facilement les membranes, son efficacité pourrait être liée, au moins en partie, à des effets non spécifiques sur la flore intestinale ou aux effets d'un métabolite.

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

De plus, l'utilisation à long terme du produit et l'absence de signalement de manque d'efficacité dans les données de pharmacovigilance ont été notées.

Le temps d'attente est étayé par une étude où des poulets ont été traités à 500 mg/kg pc pendant leur première semaine d'existence et à 60 mg/kg pendant leur troisième semaine d'existence; le suivi de la déplétion n'a été effectué qu'après la seconde phase. Le temps d'attente de 5 jours est considéré comme suffisant par le CVMP lorsque les poulets sont traités en utilisant la posologie proposée harmonisée de 50 mg/kg pc/jour pendant 7 jours.

Après une évaluation globale dans le cadre de l'harmonisation d'un produit déjà approuvé, et pour les raisons listées ci-dessous, le CVMP a estimé qu'une dose de 50 mg/kg pc pendant 7 jours peut être acceptée comme la dose harmonisée chez les poulets.

- Une dose de 50 mg/kg pc est la recommandation la plus fréquente pour le «traitement» parmi les RCP concernés. Dans plusieurs autres RCP, la dose est exprimée comme une concentration dans l'eau de boisson qui atteint environ 50 mg/kg pc chez une part importante des animaux;
- dans l'étude d'efficacité clinique, le produit a clairement induit une amélioration des signes cliniques de la MRC et a réduit l'étendue de l'infestation bactérienne. Cette étude a constitué le seul essai disponible où il a été fermement démontré que la dose de 50 mg/kg pc est bénéfique dans le cadre d'un traitement, bien que la provocation était plutôt légère (par exemple, aucune mortalité n'a été signalée);
- la résistance aux composés concernés chez les bactéries cibles n'a pas montré d'évolution défavorable au cours du temps et n'a pas suscité plus de préoccupations que d'autres composés utilisés de façon similaire;
- une orientation préjudiciable vers l'utilisation d'autres molécules considérées plus importantes pour la santé publique (par exemple, les fluoroquinolones) pourrait se produire si le produit faisait l'objet d'un retrait chez les poulets.

Par conséquent, il a été considéré par le CVMP que l'indication chez les poulets doit être maintenue, tout en étant cependant adaptée comme suit: «Pour le traitement et la prévention de la MRC causée par *Mycoplasma gallisepticum* et *E. coli*, associée à un faible taux de mortalité, la présence de la maladie dans le cheptel doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.»

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Introduction

Cette évaluation du rapport bénéfice/risque est effectuée dans le contexte de l'article 34 de la directive 2001/82/CE, qui, dans la présente procédure a pour objet d'obtenir l'harmonisation au sein de l'UE des conditions d'autorisation du produit Linco-Spectin 100 (et noms associés). La saisine conduit à l'harmonisation complète des informations sur le produit. Cette évaluation porte sur les problèmes d'harmonisation qui peuvent modifier le rapport bénéfice/risque.

Linco-Spectin 100 (et noms associés) est une poudre destinée à être utilisée dans l'eau de boisson contenant les principes actifs lincomycine (222 mg/g) et spectinomycine (444,7 mg/g). Ce produit a été autorisé dans 24 États membres de l'UE. La première autorisation de mise sur le marché a été octroyée en 1972.

Évaluation des bénéfices

Bénéfices directs

Porcins

Le produit est utilisé dans les indications proposées (la dysenterie porcine et l'entéropathie proliférative) depuis plusieurs décennies dans de nombreux États membres de l'UE, sur la base du spectre d'activité complémentaire de la lincomycine et de la spectinomycine sur les agents pathogènes primaires *B. hyodysenteriae* et *L. intracellularis* et les agents pathogènes entériques associés tels que *E. coli*.

L'efficacité clinique dans le traitement de la dysenterie porcine à une posologie proche de la posologie recommandée harmonisée de 10 mg/kg pc pendant 7 jours est étayée par des études de laboratoire et de terrain plus anciennes, malgré le fait que ces études ne sont pas conformes aux BPL ou aux BPC et que les critères d'inclusion cliniques et bactériologiques ne sont pas toujours définis avec précision dans les rapports d'étude. La lincomycine et la spectinomycine se sont avérées plus efficaces que chaque substance prise individuellement.

L'efficacité clinique dans le traitement de l'entéropathie proliférative est justifiée au travers d'une étude de laboratoire conforme aux BPL et une étude de terrain multicentrique conforme aux BPC, excepté que dans l'étude de laboratoire les animaux ont été traités pendant 21 jours. La combinaison s'est avérée présenter une meilleure efficacité que la lincomycine seule. Dans l'étude de provocation, l'infection bactérienne a semblé être éradiquée.

Les données de la littérature indiquent qu'une diminution de la sensibilité de *B. hyodysenteriae* pourrait être évitée dans une certaine mesure par les concentrations élevées atteintes localement. Malgré la faible activité *in vitro* des principes actifs contre *L. intracellularis*, la combinaison pourrait être efficace du fait d'une action combinée intra- et extracellulaire de la lincomycine et de la spectinomycine, respectivement. De plus, l'efficacité pourrait être influencée par les conditions établies dans l'intestin par diverses bactéries entériques associées.

Les rapports de pharmacovigilance n'ont pas signalé de manque d'efficacité de Linco-Spectin 100 dans les indications recommandées harmonisées chez les porcins.

Poulets

Chez les poulets, le produit est déjà indiqué dans de nombreux États membres de l'UE pour le traitement de la MRC, associée à *Mycoplasma* et/ou *E. coli*. La recommandation de dosage la plus fréquente pour le traitement est de 50 mg/kg pc/jour; quelques RCP recommandent 150 mg/kg pc et d'autres ne donnent qu'une concentration dans l'eau, qui correspond approximativement à 50 mg/kg pc.

Bien que le mécanisme d'action au niveau systémique de la spectinomycine administrée par voie orale ne soit pas connu, ses bénéfices cliniques et les bénéfices de la combinaison semblent être démontrés dans plusieurs études de provocation en laboratoire plus anciennes. Toutefois les posologies appliquées dans ces études ne peuvent être qu'estimées et vont probablement de la dose harmonisée de 50 mg/kg pc/jour à au moins la dose approuvée la plus élevée de 150 mg/kg pc/jour. Les études de terrain plus anciennes ont été réalisées dans le cadre d'une prophylaxie systématique et utilisaient des posologies en deux phases. Les conditions de ces études n'étaient pas la dose proposée de 50 mg/kg pc.

Dans une étude de provocation conforme aux BPC nouvellement fournie, le produit utilisé à 50 mg/kg pc/jour pendant 7 jours s'est avéré efficace pour réduire les signes cliniques, les lésions et le réisolement bactérien associé à une infection expérimentale par *E. coli* et/ou *M. gallisepticum* chez des poulets, bien que le taux de réisolement bactérien était élevé, avec une réduction importante non statistique pour *E. coli*, et que la CMI des souches infectieuses était faible par comparaison avec la

plupart des souches de terrain. Cette étude est la seule démonstration formelle attestant des bénéfices de la dose de 50 mg/kg pc, et la provocation obtenue n'était que légère à modérée, sans mortalité observée.

Les rapports de pharmacovigilance n'ont pas signalé de manque d'efficacité de Linco-Spectin 100 dans l'indication proposée harmonisée chez les poulets.

Bénéfices indirects

Plus particulièrement dans le cas des maladies respiratoires du poulet, la disponibilité de Linco-Spectin 100 pourrait limiter l'utilisation d'autres antimicrobiens considérés comme étant plus critiques pour la santé animale et humaine, par exemple, les fluoroquinolones.

Évaluation des risques

Étant donné que les posologies recommandées par le CVMP n'ont pas été augmentées, et que les indications n'ont pas été étendues par rapport à celles approuvées dans la plupart des RCP, l'évaluation de la tolérance chez les espèces cibles ne présente pas de nouveaux problèmes. D'anciennes études de tolérance sont disponibles pour les porcins, les poulets et les dindes. Les textes harmonisés des rubriques du RCP 4.5 (i) «Précautions particulières d'utilisation chez l'animal», 4.6 «Effets indésirables (fréquence et gravité)» et 4.10 «Surdosage» reflètent toujours de manière appropriée la tolérance.

En outre, les posologies et les indications n'ayant pas été étendues, aucune modification n'est apportée à l'évaluation de la sécurité des utilisateurs.

La sécurité des consommateurs reste assurée par les temps d'attente recommandés harmonisés de 0 jour chez les porcins et de 5 jours chez les poulets.

Les posologies recommandées harmonisées n'entraînent pas d'augmentation de l'exposition de l'environnement aux principes actifs.

Une éventuelle résistance générée par l'utilisation de la lincomycine chez des animaux peut avoir une incidence sur la santé animale, notamment par le biais de la résistance croisée aux macrolides. La résistance aux macrolides et aux lincosamides est apparue parmi les agents pathogènes des animaux et est courante chez certaines espèces. Chez *Brachyspira hyodysenteriae*, pratiquement tous les isolats sont résistants au moins en ce qui concerne la sensibilité *in vitro* du type sauvage. Par conséquent, même si aucune évolution au cours du temps ne se dégage des données de la littérature fournies, il ne peut être exclu que les résultats obtenus dans les anciennes études cliniques effectuées au moment du développement du produit ne reflètent pas une efficacité clinique dans les épidémies contemporaines de dysenterie porcine.

Bien que le risque n'ait pas été explicitement évalué, la possibilité d'une incidence sur la santé humaine par le biais de la résistance croisée à la clindamycine et à d'autres substances de la famille des macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) est bien réelle. Les bactéries humaines et animales possèdent les mêmes déterminants de résistance. La résistance peut être une préoccupation directe lorsqu'elle concerne les agents pathogènes zoonotiques tels que *Campylobacter* et *Enterococcus*, ou peut être transférée horizontalement aux agents pathogènes par des éléments génétiques mobiles. Les antimicrobiens MLS sont classés par l'OMS (AGISAR, 2009)³ comme étant d'une importance cruciale pour le traitement de certaines infections zoonotiques (telles que les infections par *Campylobacter*) chez l'homme.

³ Rapport de la première réunion du groupe consultatif de l'OMS sur la surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens (AGISAR), 15-19 juin 2009.

http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

Gestion des risques ou mesures de minimisation des risques

Le risque potentiel du développement de la résistance qui pourrait avoir une incidence sur l'efficacité du produit, et sur la santé humaine et animale, est limité grâce à:

- la restriction des indications à celles qui sont justifiées de manière adéquate par des données d'efficacité;
- la suppression de toutes les recommandations d'utilisation prophylactique;
- l'inclusion d'informations relatives au degré de résistance et de mises en garde concernant une utilisation prudente au regard de la résistance, dans les rubriques du RCP 4.4 «Mises en garde particulières à chaque espèce cible», 4.5 (i) «Précautions particulières d'utilisation chez l'animal» et 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques».

Évaluation du rapport bénéfice / risque

Suite à l'évaluation des données disponibles, le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque pour l'espèce cible des porcins demeure favorable. L'incidence possible sur l'efficacité clinique du taux élevé de résistance *in vitro* observé pour *B. hyodysenteriae* n'a pas été évaluée dans de récentes études cliniques. Cependant, dans le cadre de la présente saisine au titre de l'article 34, visant à harmoniser les conditions d'autorisation d'un produit déjà approuvé, il a été considéré que l'indication ne doit pas être retirée sur cette base.

Chez les poulets, afin de refléter le fait que dans la seule étude démontrant une efficacité de la dose de 50 mg/kg contre les signes cliniques et les lésions de la MRC, la provocation était légère à modérée sans aucune mortalité signalée, il est proposé de modifier l'indication comme suit:

«Pour le traitement et la prévention de la maladie respiratoire chronique (MRC) causée par *Mycoplasma gallisepticum* et *Escherichia coli*, et associée à un faible taux de mortalité, la présence de la maladie dans le cheptel doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.»

Le rapport bénéfice/risque global du produit destiné à être utilisé chez les porcins et les poulets a été considéré positif, sous réserve des modifications recommandées apportées aux informations sur le produit (voir annexe III).

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- le CVMP a estimé que l'objet de la présente saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le CVMP a examiné le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et a tenu compte de toutes les données présentées;

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Linco-Spectin 100 et noms associés figurant à l'annexe I pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

<Nom de fantaisie> 222 mg/g + 444.7 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcins et poulets

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un g contient :

Substances actives:

Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)	222 mg
Spectinomycin (sous forme de sulfate)	444.7 mg

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour administration dans l'eau de boisson

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Porcins et poulets

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Porcins

Traitement et prévention de la dysenterie causée par *Brachyspira hyodysenteria*, et traitement et prévention de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) causée par *Lawsonia intracellularis*, et des pathogènes entériques associés (*Escherichia coli*).

La présence de la pathologie dans le groupe doit être avérée avant l'utilisation du médicament.

Poulets

Traitement et prévention des maladies respiratoires chroniques (MRC) causées par *Mycoplasma gallisepticum* et *Escherichia coli*, et associées à un faible taux de mortalité.

La présence de la pathologie dans la bande doit être avérée avant l'utilisation du médicament.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser en cas de dysfonctionnement hépatique.

Ne pas permettre l'accès à l'eau ou aux aliments contenant de la lincomycine aux lapins, rongeurs (exemple, chinchillas, hamsters, cobayes), chevaux, ruminants. L'ingestion par ces espèces peut conduire à des effets gastro-intestinaux sévères.

Ne pas utiliser chez les poules pondeuses.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Une proportion importante des *E. coli* présente des valeurs de CMI (concentrations minimales inhibitrices) élevées pour l'association lincomycine-spectinomycine et peut être cliniquement résistante, bien qu'aucun seuil de sensibilité n'ait été défini.

Du fait de contraintes techniques, la sensibilité *in vitro* de *L. intracellularis* est difficile à établir et les données de résistance à la lincomycine-spectinomycine n'existent pas pour cette espèce.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La résistance à la lincomycine est largement répandue chez *B. hyodysenteriae* et peut conduire à un échec thérapeutique.

Il est conforme aux pratiques cliniques d'établir le traitement en fonction de la sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si ce n'est pas possible, le traitement doit être établi en fonction des données de sensibilités des bactéries cibles établies au niveau local (exploitation, ou région).

L'utilisation du médicament vétérinaire de façon non conforme aux instructions du RCP peut conduire à l'augmentation du risque de développement et de sélection de bactéries résistantes et diminuer l'efficacité d'un traitement aux macrolides, du fait de la possibilité de résistances croisées.

L'utilisation par voie orale de préparations contenant de la lincomycine est indiquée uniquement chez les porcins et les poulets.

Ne permettez pas l'accès à l'eau médicamenteuse à d'autres animaux. La lincomycine peut entraîner des désordres gastro-intestinaux sévères chez les autres espèces animales.

L'utilisation répétée ou prolongée doit être évitée, en améliorant les pratiques d'élevage et de désinfection.

Le diagnostic doit être reconsidéré si aucune amélioration n'est observée après 5 jours.

Les animaux malades ont un appétit réduit et ne s'abreuvent pas normalement, des animaux sévèrement atteints peuvent donc nécessiter un traitement par voie parentérale.

Cette poudre est destinée à être administrée dans l'eau de boisson uniquement et doit être dissoute avant utilisation.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la lincomycine, la spectinomycine ou les dérivés du soja doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Un soin particulier doit être apporté pour ne pas soulever ou inhaler de la poussière.

Tout contact avec la peau ou les yeux doit être évité.

Le port d'équipements de sécurité, tel que masque (soit un masque jetable conforme aux standards européens EN149, soit un masque conforme aux standards EN 140 avec un filtre EN143), gants et lunettes est recommandé lors de la manipulation et de la préparation du produit.

Laver les mains et toute partie cutanée exposée avec de l'eau et du savon immédiatement après utilisation.

Si des symptômes tels que éruption cutanée ou irritation oculaire persistante se produisent après exposition, consulter immédiatement un médecin et montrer lui l'étiquette ou la notice.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des cas de diarrhée, ou de selles moles et/ou d'inflammation de la région périanale ont été observés chez des porcs en bonne santé au début du traitement. Ces symptômes disparaissent en 5 à 8 jours sans interruption du traitement.

De rares cas d'irritabilité/excitation, éruption cutanée/prurit ont également été observés.

Les réactions allergiques/d'hypersensibilité sont rares mais peuvent survenir et nécessitent un arrêt immédiat du traitement avec le médicament vétérinaire. Un traitement symptomatique doit être instauré.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante:

- Très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés).

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

Porcins

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gravidité et de lactation.

Les études de laboratoire chez les chiens et les rats n'ont pas mis en évidence d'effets de la lincomycine ou de la spectinomycine sur la reproduction, ni d'effets foetotoxiques ou tératogènes.

La lincomycine est excrétée dans le lait.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

Poulets

Ne pas utiliser en période de ponte.

4.8 Interaction médicamenteuses et autres formes d'interactions.

D'une façon générale, le mélange avec d'autres médicaments doit être évité.

L'association de lincosamides et de macrolides est antagoniste, du fait d'une compétition vis-à-vis du même site d'action. L'association avec des anesthésiques peut entraîner de possibles blocages neuromusculaires.

Ne pas administrer avec du kaolin ou des pectines, qui peuvent limiter l'absorption de la lincomycine. Si une co-administration ne peut être évitée, respecter un délai de deux heures entre les prises.

4.9 Posologie et voir d'administration

Pour administration dans l'eau de boisson.

Les posologies recommandées sont :

Porcins : 3.33 mg de lincomycine et 6.67 mg de spectinomycine/kg poids corporel/jour, pendant 7 jours, soit 15 mg poudre/kg poids corporel/jour pendant 7 jours.

Poulets : 16.65 mg lincomycine et 33.35 mg spectinomycine/kg poids corporel/jour, pendant 7 jours. soit 75 mg poudre/kg poids corporel/jour pendant 7 jours.

Le traitement doit être mis en place dès l'apparition des premiers signes cliniques.

Pour la préparation de l'eau de boisson, le taux d'incorporation du médicament vétérinaire dans l'eau va dépendre du poids corporel des animaux et de la quantité quotidienne d'eau ingérée.

Pour respecter la posologie et éviter un sous-dosage, le poids corporel moyen des animaux du groupe et la consommation quotidienne d'eau doivent être déterminés de façon la plus précise possible.

L'eau médicamenteuse doit être l'unique source d'eau de boisson pendant la durée du traitement.
L'eau médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

Dans le cas de pathologies s'accompagnant d'une diminution sensible de l'abreuvement, un traitement parentéral doit être mis en place.

Respecter les indications suivantes pour calculer précisément le taux d'incorporation du médicament vétérinaire à l'eau de boisson.

Porcins:

Pour déterminer le volume de dilution (en litre d'eau de boisson) nécessaire pour 150 g de médicament vétérinaire, utiliser la formule suivante :

$$\text{Volume (L) pour 150 g de médicament vétérinaire} = \frac{10\,000 \times [\text{consommation quotidienne d'eau par animal (L)}]}{\text{Poids moyen d'un porc (kg)}}$$

Chez les porcins, 150 g de médicament vétérinaire correspond à une dose pour 10 000 kg de poids corporel par jour.

Pour information, la consommation standard d'eau est d'environ 0.15 L/kg poids corporel/jour. Le tableau ci-après donne le volume d'eau à utiliser pour diluer 150 g de médicament vétérinaire.

Volume d'eau consommé	150 g de poudre = 100 g d'activité antibiotique devant être dilués dans...
0.1 L/kg poids corporel/jour	1,000 L d'eau de boisson
0.15 L/kg poids corporel/jour	1,500 L d'eau de boisson
0.2 L/kg poids corporel/jour	2,000 L d'eau de boisson
0.25 L/kg poids corporel/jour	2,500 L d'eau de boisson

Poulets :

Pour déterminer le volume de dilution (en litre d'eau de boisson) nécessaire pour 150 g de médicament vétérinaire, utiliser la formule suivante :

$$\text{Volume (L) pour 150 g de médicament vétérinaire} = \frac{2\,000 \times [\text{consommation quotidienne d'eau par oiseau (L)}]}{\text{Poids moyen d'un oiseau (kg)}}$$

150 g de médicament vétérinaire correspond à une dose pour 2 000 kg de poids corporel par jour.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

En cas de surdosage chez les porcins, un changement de consistance des fèces (selles molles et/ou diarrhée) peut être observé.

Chez les poulets traités avec plusieurs fois la dose thérapeutique, un élargissement du caecum et un contenu anormal du caecum ont été observés.

En cas de surdosage accidentel, le traitement doit être interrompu puis recommencé à la dose recommandée.

4.11 Temps d'attente

Porcins:

Viande et abats: zéro jour.

Poulets:

Viande et abats: 5 jours.

Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine, y compris chez les poussins qui vont devenir des oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine. Les animaux ne doivent pas être abattus pour la consommation humaine pendant le traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : antibactérien pour utilisation systémique, lincomycine en association
Code ATC-vet : QJ01FF52.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

« Nom du médicament (à compléter au niveau national) » est une association de deux antibiotiques, la lincomycine et la spectinomycine, qui ont des spectres d'activité complémentaires.

Lincomycine

La lincomycine est un antibiotique du groupe des lincosamides dérivé de *Streptomyces lincolnensis* qui inhibe la synthèse des protéines. La lincomycine se lie à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, à proximité du centre de transfert des peptidyl et interfère avec le processus d'élongation de la chaîne peptidique en inhibant la formation de la sous-unité 50S et en stimulant la dissociation du complexe ribosomal peptidyl-ARNt.

La lincomycine est active contre les bactéries Gram positif, quelques bactéries anaérobiques Gram négatif (telles que *Brachyspira hyodysenteriae*) et les mycoplasmes. Elle est peu ou pas active contre les Gram négatifs tels que *Escherichia coli*.

Alors que les lincosamides sont habituellement considérés comme des agents bactériostatiques, son activité dépend de la sensibilité de l'organisme et de la concentration de l'antibiotique. La lincomycine peut être bactéricide ou bactériostatique.

Les résistances à la lincomycine sont fréquemment dues à des facteurs plasmidiques (gènes *erm*) codant pour des méthylases qui modifient le site de liaison au niveau du ribosome, et qui conduisent la plupart du temps à des résistances croisées aux autres antibiotiques du groupe MLSb. Cependant, le mécanisme le plus fréquent chez *B. hyodysenteriae* et chez les mycoplasmes est une modification du site de liaison due à une mutation (résistance chromosomique). Des résistances à la lincomycine dues à des pompes à efflux, ou à des inactivations enzymatiques ont également été décrites.

On observe le plus souvent des résistances croisées complètes à la lincomycine et à la clindamycine.

Des résistances à la lincomycine peuvent rapidement se développer chez *B. hyodysenteriae* et la plupart des bactéries isolées montrent une diminution de leur sensibilité *in vitro*.

Spectinomycine

La spectinomycine est un antibiotique du groupe des aminocyclitols, dérivé de *Streptomyces spectabilis*, qui a une activité bactériostatique et est actif contre *Mycoplasma* spp. et contre certaines bactéries Gram-négatif telles que *E. coli*.

Le mécanisme par lequel la spectinomycine administrée par voie orale agit sur les pathogènes au niveau systémique malgré une absorption limitée n'est pas totalement élucidé, et peut être dû en partie à des effets indirects sur la flore intestinale ou à l'effet de métabolites.

Une mutation chromosomique en une étape conduisant à un niveau élevé de résistance se développe chez la plupart des bactéries intestinales (telles que *E. coli*). Les résistances plasmidiques sont moins communes. Les souches possédant des résistances chromosomiques ne montrent pas de résistances croisées avec les aminoglycosides.

Chez *E. coli* et *Salmonella* spp., la distribution des CMI semble être bimodale, avec un nombre significatif de souches avec des valeurs élevées, qui pourraient correspondre en partie à une résistance naturelle (intrinsèque).

Les études *in vitro* ainsi que les données d'efficacité clinique montrent que l'association lincomycine-spectinomycine est active contre *Lawsonia intracellularis*.

A cause de contraintes techniques, la sensibilité de *Lawsonia intracellularis* est difficile à étudier *in vitro* et les données concernant la résistance chez cette espèce n'existent pas.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Lincomycine

Chez les porcs, la lincomycine est rapidement absorbée après administration orale. Une administration orale unique de doses d'environ 22, 55 et 100 mg/kg poids corporel de chlorhydrate de lincomycine chez les porcs a conduit à des concentrations sériques proportionnelles de lincomycine, pendant 24-36 heures après l'administration. Le pic de concentration plasmatique a été observé 4 heures après administration. Des résultats semblables ont été observés après administration orale unique de doses de 4.4 et de 11. 0 mg/kg de poids corporel chez les porcs. Les concentrations étaient détectables pendant 12 à 16 heures, avec un pic de concentration à 4 heures. Une dose orale unique de 10 mg/kg poids corporel a été administrée à des porcs pour déterminer la biodisponibilité. L'absorption orale de la lincomycine a été évaluée à 53% ± 19%.

L'administration répétée à des porcs de doses de 22 mg de lincomycine /kg de poids corporel pendant 3 jours n'a pas conduit à une accumulation de lincomycine dans cette espèce, et aucune concentration en antibiotique n'était détectable dans le sérum 24 heures après l'administration.

Les études de pharmacocinétiques chez les porcs montrent que la lincomycine est biodisponible lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, intramusculaire et orale. Les demi-vies d'élimination moyennes pour toutes les voies d'administration étaient de 2.82 heures chez les porcs.

Chez les poulets traités avec « *Nom du médicament (à compléter au niveau national)* » dans l'eau de boisson à la dose cible de 50 mg d'activité totale (avec un ratio 1:2 de lincomycine:spectinomycine) /kg de poids corporel pendant sept jours consécutifs, le C_{max} après première administration d'eau médicamenteuse a été calculé comme étant de 0.0631 µg/ml. Le C_{max} a été observé 4 heures après la mise à disposition de l'eau médicamenteuse.

Spectinomycine

Les études réalisées chez différentes espèces animales ont permis de démontrer que la spectinomycine était faiblement absorbée au niveau intestinal (moins de 4-7%) après administration orale. La spectinomycine montre une faible tendance à se lier aux protéines plasmatiques et est peu liposoluble.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste of excipients

Benzoate de Sodium
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: (*à compléter au niveau national*)

Durée de conservation après dilution conforme aux instructions : 24 heures.

L'eau médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans un endroit sec.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Bouteille blanche en polyéthylène haute densité contenant 150 g ou 1.5 kg de poudre pour solution buvable avec bouchon inviolable blanc en polyéthylène basse densité.

Seau inviolable en polypropylène avec couvercle en polypropylène contenant un sachet double en polyéthylène basse densité de 4.5 kg de poudre.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

| *A compléter au niveau national*

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

| *A compléter au niveau national*

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

| *A compléter au niveau national*

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

| *A compléter au niveau national*

INTERDICTION DE VENTE, DELIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

| *A compléter au niveau national*

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Bouteilles contenant 150 g ou 1.5 kg et seau contenant 4.5 kg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

<Nom de fantaisie> 222 mg/g + 444.7 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcins et poulets lincomycine (sous forme de chlorhydrate)/spectinomycine (sous forme de sulfate).

2. LISTE DES SUBSTANCES ACTIVES ET D'AUTRES SUBSTANCES

Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)	222 mg/g
Spectinomycine (sous forme de sulfate)	444.7 mg/g.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Poudre pour administration dans l'eau de boisson

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

150 g
1.5 kg
4.5 kg

5. ESPECES CIBLES

Porcins et poulets

6. INDICATION(S)

Lire la notice avant utilisation

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

8. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente:

Porcins : viande et abats : zéro jour.

Poulets : viande et abats : 5 jours.

Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs ou qui vont devenir pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

9. MISES EN GARDE EVENTUELLE(S)
--

Lire la notice avant utilisation

10. DATE DE PEREMPTION

EXP

Durée de conservation après dilution conforme aux instructions : 24 heures.

L'eau médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

11. CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans un endroit sec.

12. PRECAUTIONS PARTICULIERES POUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES MEDICAMENTS, LE CAS ECHEANT

Elimination : lire la notice.

13. LA MENTION "USAGE VETERINAIRE" ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DE LIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ECHEANT

A usage vétérinaire. A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. THE LA MENTION "TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS"
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

| A compléter au niveau national

16. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

| A compléter au niveau national

17. NUMERO DE LOT DE FABRICATION

Lot:

B. NOTICE

NOTICE

<Nom de fantaisie> 222 mg/g + 444.7 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcins et poulets

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
(à compléter au niveau national)

Fabricant responsable de la libération des lots:
(à compléter au niveau national)

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de fantaisie> 222 mg/g + 444.7 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcins et poulets

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Un g contient :

Substances actives:

Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)	222 mg
Spectinomycine (sous forme de sulfate)	444.7 mg

Excipients:

Benzoate de sodium, lactose.

4. INDICATION(S)

Porcins

Traitement et prévention de la dysenterie causée par *Brachyspira hyodysenteria*, et traitement et prévention de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) causée par *Lawsonia intracellularis*, et des pathogènes entériques associés (*Escherichia coli*).

La présence de la pathologie dans le groupe doit être avérée avant l'utilisation du médicament.

Poulets

Traitement et prévention des maladies respiratoires chroniques (MRC) causées par *Mycoplasma gallisepticum* et *Escherichia coli*, et associées à un faible taux de mortalité.

La présence de la pathologie dans la bande doit être avérée avant l'utilisation du médicament.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser en cas de dysfonctionnement hépatique.

Ne pas permettre l'accès à l'eau ou aux aliments contenant de la lincomycine aux lapins, rongeurs (exemple, chinchillas, hamsters, cobayes), chevaux, ruminants. L'ingestion par ces espèces peut conduire à des effets gastro-intestinaux sévères.

Ne pas utiliser chez les poules pondeuses.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas de diarrhée, ou de selles moles et/ou d'inflammation de la région périanale ont été observés chez des porcs en bonne santé au début du traitement. Ces symptômes disparaissent en 5 à 8 jours sans interruption du traitement.

De rares cas d'irritabilité/excitation, éruption cutanée/prurit ont également été observés.

Les réactions allergiques/d'hypersensibilité sont rares mais peuvent survenir et nécessitent un arrêt immédiat du traitement avec le médicament vétérinaire. Un traitement symptomatique doit être instauré.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante:

- Très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés).

Si vous constatez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas sur cette notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Porcins et poulets.

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

Pour administration dans l'eau de boisson.

Les posologies recommandées sont :

Porcins : 3.33 mg de lincomycine et 6.67 mg de spectinomycine/kg poids corporel/jour, pendant 7 jours, soit 15 mg poudre/kg poids corporel/jour pendant 7 jours.

Poulets : 16.65 mg lincomycine et 33.35 mg spectinomycine/kg poids corporel/jour, pendant 7 jours. soit 75 mg poudre/kg poids corporel/jour pendant 7 jours.

Le traitement doit être mis en place dès l'apparition des premiers signes cliniques.

Pour la préparation de l'eau de boisson, le taux d'incorporation du médicament vétérinaire dans l'eau va dépendre du poids corporel des animaux et de la quantité quotidienne d'eau ingérée.

Pour respecter la posologie et éviter un sous-dosage, le poids corporel moyen des animaux du groupe et la consommation quotidienne d'eau doivent être déterminés de façon la plus précise possible.

L'eau médicamenteuse doit être l'unique source d'eau de boisson pendant la durée du traitement.

L'eau médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

Dans le cas de pathologies s'accompagnant d'une diminution sensible de l'abreuvement, un traitement parentéral doit être mis en place.

Respecter les indications suivantes pour calculer précisément le taux d'incorporation du médicament vétérinaire à l'eau de boisson.

Porcins:

Pour déterminer le volume de dilution (en litre d'eau de boisson) nécessaire pour 150 g de médicament vétérinaire, utiliser la formule suivante :

$$\text{Volume (L) pour 150 g de médicament vétérinaire} = \frac{10\,000 \times [\text{consommation quotidienne d'eau par animal (L)}]}{\text{Poids moyen d'un porc (kg)}}$$

Chez les porcins, 150 g de médicament vétérinaire correspond à une dose pour 10 000 kg de poids corporel par jour.

Pour information, la consommation standard d'eau est d'environ 0.15 L/kg poids corporel/jour. Le tableau ci-après donne le volume d'eau à utiliser pour diluer 150 g de médicament vétérinaire.

Volume d'eau consommé	150 g de poudre = 100 g d'activité antibiotique doivent être dilués dans...
0.1 L/kg poids corporel/jour	1,000 L d'eau de boisson
0.15 L/kg poids corporel/jour	1,500 L d'eau de boisson
0.2 L/kg poids corporel/jour	2,000 L d'eau de boisson
0.25 L/kg poids corporel/jour	2,500 L d'eau de boisson

Poulets :

Pour déterminer le volume de dilution (en litre d'eau de boisson) nécessaire pour 150 g de médicament vétérinaire, utiliser la formule suivante :

$$\text{Volume (L) pour 150 g de médicament vétérinaire} = \frac{2\,000 \times [\text{consommation quotidienne d'eau par oiseau (L)}]}{\text{Poids moyen d'un oiseau (kg)}}$$

150 g de médicament vétérinaire correspond à une dose pour 2 000 kg de poids corporel par jour.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Cette poudre est destinée à être administrée dans l'eau de boisson uniquement et doit être dissoute avant utilisation.

L'eau médicamenteuse doit être l'unique source d'eau de boisson pendant la durée du traitement.

L'eau médicamenteuse doit être retirée tous les jours et remplacée par une nouvelle solution.

L'utilisation répétée ou prolongée doit être évitée, en améliorant les pratiques d'élevage et de désinfection.

Le médicament vétérinaire doit être utilisé en fonction de résultats d'antibiogrammes. Si ce n'est pas possible, le traitement doit être établi en fonction des données de sensibilités des bactéries cibles établies au niveau local (exploitation, ou région).

L'utilisation du médicament vétérinaire de façon non conforme aux instructions du RCP peut conduire à l'augmentation du risque de développement et de sélection de bactéries résistantes et diminuer l'efficacité d'un traitement aux macrolides, du fait de la possibilité de résistances croisées.

Le diagnostic doit être reconsidéré si aucune amélioration n'est observée après 5 jours.

10. TEMPS D'ATTENTE

Porcins:

Viande et abats: zéro jour.

Poulets:

Viande et abats: 5 jours.

Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine, y compris chez les poussins qui vont devenir des oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

Les animaux ne doivent pas être abattus pour la consommation humaine pendant le traitement.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans un endroit sec.

L'eau médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte ou le sachet. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après dilution conforme aux instructions : 24 heures.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières pour chaque espèce cible :

La résistance à la Lincomycine est largement répandue chez *B. hyodysenteriae* et peut conduire à un échec thérapeutique.

Il est conforme aux pratiques cliniques d'établir le traitement en fonction de la sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si ce n'est pas possible, le traitement doit être établi en fonction des données de sensibilités des bactéries cibles établies au niveau local (exploitation, ou région).

L'utilisation du médicament vétérinaire de façon non conforme aux instructions du RCP peut conduire à l'augmentation du risque de développement et de sélection de bactéries résistantes et diminuer l'efficacité d'un traitement aux macrolides, du fait de la possibilité de résistances croisées.

Une proportion importante des *E. coli* présente des valeurs de CMI (concentrations minimales inhibitrices) élevées pour l'association lincomycine-spectinomycine et peut être cliniquement résistante bien qu'aucun seuil de sensibilité n'ait été défini.

Du fait de contraintes techniques, la sensibilité *in vitro* de *L. intracellularis* est difficile à établir et les données de résistance à la lincomycine-spectinomycine n'existent pas pour cette espèce.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

L'utilisation par voie orale de préparations contenant de la lincomycine est indiquée uniquement chez les porcins et les poulets.

Ne permettez pas l'accès à l'eau médicamenteuse à d'autres animaux. La lincomycine peut entraîner des désordres gastro-intestinaux sévères chez les autres espèces animales.

L'utilisation répétée ou prolongée doit être évitée, en améliorant les pratiques d'élevage et de désinfection.

Le diagnostic doit être reconsidéré si aucune amélioration n'est observée après 5 jours.

Les animaux malades ont un appétit réduit et ne s'abreuvent pas normalement, des animaux sévèrement atteints peuvent donc nécessiter un traitement par voie parentérale.

Cette poudre est destinée à être administrée dans l'eau de boisson et doit être dissoute dans de l'eau, elle ne peut pas être utilisée telle quelle.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux :

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la lincomycine, la spectinomycine ou les dérivés du soja doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Un soin particulier doit être apporté pour ne pas soulever ou inhaler de la poussière.

Tout contact avec la peau ou les yeux doit être évité.

Le port d'équipements de sécurité, tel que masque (soit un masque jetable conforme aux standards européens EN149, soit un masque conforme aux standards EN 140 avec un filtre EN143), gants et lunettes est recommandé lors de la manipulation et de la préparation du produit.

Laver les mains et toute partie cutanée exposée avec de l'eau et du savon immédiatement après utilisation.

Si des symptômes tels que éruption cutanée ou irritation oculaire persistantes se produisent après exposition, consulter immédiatement un médecin et montrer lui l'étiquette ou la notice.

Gravidité et lactation :

Porcins

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gravidité et de lactation.

Les études de laboratoire chez les chiens et les rats n'ont pas mis en évidence d'effets de la lincomycine ou de la spectinomycine sur la reproduction, ni d'effets foetotoxiques ou tératogènes.

La lincomycine est excrétée dans le lait.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

Ponte :

Poulets

Ne pas utiliser en période de ponte.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

D'une façon générale, le mélange avec d'autres médicaments doit être évité.

L'association de lincosamides et de macrolides est antagoniste, du fait d'une compétition vis-à-vis du même site d'action. L'association avec des anesthésiques peut entraîner de possibles blocages neuromusculaires.

Ne pas administrer avec du kaolin ou des pectines, comme cela peut limiter l'absorption. Si une co-administration ne peut être évitée, respecter un délai de deux heures entre les prises.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

En cas de surdosage chez les porcins, un changement de consistance des fèces (selles molles et/ou diarrhée) peut être observé.

Chez les poulets traités avec plusieurs fois la dose thérapeutique, un élargissement du caecum et un contenu anormal du caecum ont été observés.

En cas de surdosage accidentel, le traitement doit être interrompu puis recommencé à la dose recommandée.

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments vétérinaires.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUVEE

A compléter au niveau national

15. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Lincomycine

La lincomycine est un antibiotique du groupe des lincosamides dérivé de *Streptomyces lincolnensis* qui inhibe la synthèse des protéines. La lincomycine se lie à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, à proximité du centre de transfert des peptidyl et interfère avec le processus d'élongation de la chaîne peptidique en inhibant la formation de la sous-unité 50S et en stimulant la dissociation du complexe ribosomal peptidyl-ARNt.

La lincomycine est active contre les bactéries Gram positif, quelques bactéries anaérobiques Gram négatif (telles que *Brachyspira hyodysenteriae*) et les mycoplasmes. Elle est peu ou pas active contre les Gram négatifs tels que *Escherichia coli*.

Alors que les lincosamides sont habituellement considérés comme des agents bactériostatiques, son activité dépend de la sensibilité de l'organisme et de la concentration de l'antibiotique. La lincomycine peut être bactéricide ou bactériostatique.

Les résistances à la lincomycine sont fréquemment dues à des facteurs plasmidiques (gènes *erm*) codant pour des méthylases qui modifient le site de liaison au niveau du ribosome, et qui conduisent la plupart du temps à des résistances croisées aux autres antibiotiques du groupe MLSb. Cependant, le mécanisme le plus fréquent chez *B. hyodysenteriae* et chez les mycoplasmes est une modification du site de liaison due à une mutation (résistance chromosomique). Des résistances à la lincomycine dues à des pompes à efflux, ou à des inactivations enzymatiques ont également été décrites.

On observe le plus souvent des résistances croisées complètes à la lincomycine et à la clindamycine.

Des résistances à la lincomycine peuvent rapidement se développer chez *B. hyodysenteriae* et la plupart des bactéries isolées montrent une diminution de leur sensibilité *in vitro*.

Spectinomycine

La spectinomycine est un antibiotique du groupe des aminocyclitols, dérivé de *Streptomyces spectabilis*, qui a une activité bactériostatique et est actif contre *Mycoplasma* spp. et contre certaines bactéries Gram négatif telles que *E. coli*.

Le mécanisme par lequel la spectinomycine administrée par voie orale agit sur les pathogènes au niveau systémique malgré une absorption limitée n'est pas totalement élucidé, et peut être dû en partie à des effets indirects sur la flore intestinale ou à l'effet de métabolites.

Une mutation chromosomique en une étape conduisant à un niveau élevé de résistance se développe chez la plupart des bactéries intestinales (telles que *E. Coli*). Les résistances plasmidiques sont moins communes. Les souches possédant des résistances chromosomiques ne montrent pas de résistances croisées avec les aminoglycosides.

Chez *E. coli* et *Salmonella* spp., la distribution des CMI semble être bimodale, avec un nombre significatif de souches avec des valeurs élevées, qui pourraient correspondre en partie à une résistance naturelle (intrinsèque).

Les études *in vitro* ainsi que les données d'efficacité clinique montrent que l'association lincomycine-spectinomycine est active contre *Lawsonia intracellularis*.

A cause de contraintes techniques, la sensibilité de *Lawsonia intracellularis* est difficile à étudier *in vitro*, et les données concernant la résistance de cette espèce n'existent pas.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Lincomycine

Chez les porcins, la lincomycine est rapidement absorbée après administration orale. Une administration orale unique de doses d'environ 22, 55 et 100 mg/kg poids corporel de chlorhydrate de lincomycine chez les porcins a conduit à des concentrations sériques proportionnelles de lincomycine, pendant 24-36 heures après l'administration. Le pic de concentration plasmatique a été observé 4 heures après administration. Des résultats semblables ont été observés après administration orale unique de doses de 4.4 et de 11. 0 mg/kg de poids corporel chez les porcins. Les concentrations étaient détectables pendant 12 à 16 heures, avec un pic de concentration à 4 heures. Une dose orale unique de 10 mg/kg poids corporel a été administrée à des porcins pour déterminer la biodisponibilité. L'absorption orale de la lincomycine a été évaluée à $53\% \pm 19\%$.

L'administration répétée à des porcs de doses de 22 mg de lincomycine/kg de poids corporel pendant 3 jours n'a pas conduit à une accumulation de lincomycine dans cette espèce, et aucune concentration en antibiotique n'était détectable dans le sérum 24 heures après l'administration.

Les études de pharmacocinétiques chez les porcins montrent que la lincomycine est biodisponible lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, intramusculaire et orale. Les demi-vies d'élimination moyennes pour toutes les voies d'administration étaient de 2.82 heures chez les porcs.

Chez les poulets traités avec « *Nom du médicament (à compléter au niveau national)* » dans l'eau de boisson à la dose cible de 50 mg d'activité totale (avec un ratio 1:2 de lincomycine:spectinomycine)/kg de poids corporel pendant sept jours consécutifs, le C_{max} après première administration d'eau médicamenteuse a été calculé comme étant de 0.0631 µg/ml. Le C_{max} a été observé 4 heures après la mise à disposition de l'eau médicamenteuse.

Spectinomycine

Les études réalisées chez différentes espèces animales ont permis de démontrer que la spectinomycine était faiblement absorbée au niveau intestinal (moins de 4-7%) après administration orale. La spectinomycine montre une faible tendance à se lier aux protéines plasmatiques et est peu liposoluble.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.