

Allegato I

**Elenco dei nomi commerciali, delle forme farmaceutiche,
delle concentrazioni del medicinale veterinario, delle specie
animali, della via di somministrazione, dei titolari
dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati
Membri**

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome	INN	Concentrazione	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	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	Polvere per soluzione orale	Suini Polli	Orale
Belgio	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Polli	Orale
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	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	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame – galline, polli e tacchini	Orale
Cipro	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grecia	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Polli	Orale
Repubblica Ceca	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Repubblica Ceca	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame	Orale
Danimarca	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finlandia	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione in acqua da bere	Suini Polli	Orale

Estonia	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgio	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame (polli da carne)	Orale
Francia	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini	Orale
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Germania	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere	Suini Polli (polli da carne, pollastre) Tacchini	Orale
Grecia	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grecia	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Polli (polli da carne)	Orale
Ungheria	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ungheria	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	Polvere per soluzione orale	Suini Polli Tacchini	Orale
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irlanda	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	Polvere per soluzione orale. Polvere solubile di colore da giallo pallido a marrone chiaro	Suini e pollame (non- ovaiole)	Suini: Linco-Spectin 100 Polvere Solubile è formulato per somministrazione in acqua da bere. Deve essere preparata una soluzione fresca ogni giorno. Pollame: da somministrare in acqua da bere.

Italia	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italia	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	Polvere orale per uso in acqua da bere	Suini Polli	Orale
Lettonia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Regno Unito	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere solubile per soluzione orale	Suini Pollame	Orale
Lituania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Polvere solubile	Suini Pollame (non- ovaiole)	Orale
Lussemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame	Orale
Paesi Bassi	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere orale	Suini Polli, uova non destinate al consumo umano	Orale
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polonia	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	Polvere per soluzione orale	Suini Polli Tacchini Anatre Piccioni	Orale
Portogallo	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portogallo	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere orale	Suini Pollame (polli da carne, pollastre e tacchini)	Orale

Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Regno Unito	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere solubile	Suini Polli Tacchini	Orale
Slovacchia	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Repubblica Ceca	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame	Orale
Slovenia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame	Orale
Spagna	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spagna	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere orale	Suini Pollame	Orale
Regno Unito	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Regno Unito	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Polvere per soluzione orale	Suini Pollame	Suini: per somministrazione in acqua da bere. Pollame: per somministrazione come unica fonte giornaliera di acqua da bere fino al consumo, seguita da acqua non medicata per il resto della giornata, se necessario

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di Linco-Spectin 100 e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Linco-Spectin 100 è una polvere per soluzione orale, contenente 33,3 g di lincomicina (come lincomicina cloridrato) e 66,7 g di spectinomicina (come spectinomicina solfato) per ogni confezione da 150 g. La lincomicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi, strettamente correlata agli antimicrobici macrolide e streptogramina B. Inibisce la sintesi proteica attraverso il legame alla subunità ribosomiale batterica 50S. È attiva principalmente nei confronti dei batteri Gram-positivi e anaerobi obbligati e nei confronti dei micoplasmi. La lincomicina è ben distribuita nei tessuti ed è nota per produrre elevate concentrazioni intracellulari. La spectinomicina è classificata come antibiotico aminociclitico, simile agli aminoglicosidi; inibisce la sintesi proteica attraverso il legame alla subunità ribosomiale 30S. Lo spettro di attività della spectinomicina comprende micoplasmi, batteri aerobi Gram-negativi e cocchi Gram-positivi. La spectinomicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale e non attraversa facilmente le membrane.

In data 28 settembre 2012, il Belgio ha inviato una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 34(1) della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche, al CVMP/Agenzia europea per i medicinali per Linco-Spectin 100 e denominazioni associate. Il Belgio ha deferito la questione a causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri dell'UE, che hanno prodotto discrepanze nelle informazioni sul prodotto per Linco-Spectin 100 e denominazioni associate.

Le principali aree di disaccordo nelle informazioni sul prodotto esistenti riguardano:

- specie di destinazione;
- indicazioni;
- posologia;
- tempi di attesa.

2. Discussione dei dati disponibili

Suini

L'indicazione per la dissenteria dei suini causata da *Brachyspira hyodysenteriae* e patogeni associati è stata corroborata da un riesame della letteratura e da vecchi dati di proprietà riservata sulla sensibilità in vitro, da un'indagine sulla MIC di *B. hyodysenteriae* condotta di recente e da vecchi studi clinici.

La letteratura e i vecchi dati di proprietà riservata sulla sensibilità in vitro dimostrano che l'intervallo generale della concentrazione minima inibente (MIC) della lincomicina per *B. hyodysenteriae* è molto ampio e che i valori di MIC₅₀ e MIC₉₀ di popolazione sono elevati. Nella nuova indagine sulla MIC, che ha utilizzato 25 isolati provenienti dal Belgio, si è ottenuto un intervallo di MIC per lincomicina-spectinomicina compreso tra 1:2 e 32:64 µg/ml, con una MIC₅₀ di 16:32 e una MIC₉₀ di 32:64 µg/ml. Ciò rispecchia la rapida acquisizione di determinanti di resistenza da parte del batterio. Pringle *et al.* (2012)¹ hanno proposto un valore soglia epidemiologico di > 1 µg/ml per la lincomicina, con cui dal 90 al 100% degli isolati vengono classificati come "resistenti in vitro". Per tali motivi, nonostante che i dati disponibili non mostrino un'evoluzione negativa nel corso del tempo, non è stato possibile escludere che i risultati ottenuti nei vecchi studi clinici, condotti all'epoca dello sviluppo del prodotto, non rispecchino l'efficacia clinica nei moderni focolai di dissenteria dei suini. Tuttavia, non è stato stabilito un breakpoint

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.

clinico preciso e, dai dati forniti, sembra che la sensibilità in vitro non sia correlata all'efficacia clinica. Non sono stati forniti dati clinici recenti per corroborare questa affermazione. La discrepanza potrebbe essere legata al fatto che vari batteri enterici possono contribuire alla patogenesi della malattia, e l'efficacia potrebbe essere ottenuta in ceppi con valori di MIC relativamente elevati, a causa dell'alta concentrazione antimicrobica locale nell'intestino. La spectinomycinina non ha alcun effetto clinico significativo su *B. hyodysenteriae*. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ipotizza che la spectinomycinina potrebbe avere un effetto sui patogeni associati correlati alla dissenteria dei suini; tuttavia, tale effetto non è stato dimostrato formalmente in vivo su patogeni specifici.

I dati sulla sensibilità in vitro per *Escherichia coli* e *Salmonella* non erano esaurienti, ma tra loro figuravano dati derivati da una recente indagine paneuropea sulla MIC conforme alla buona pratica di laboratorio (BPL), che ha coinvolto 100 isolati di *E. coli* e isolati di *Salmonella* da casi clinici. In questo studio, l'intervallo di MIC era compreso tra 4:8 µg/ml e $\geq 256:512$, con valori di MIC₉₀ elevati di > 256 µg/ml per la spectinomycinina e una distribuzione apparentemente bimodale. Ciò indica un tasso significativo di resistenza di alto livello, sebbene non sia stato fissato un breakpoint clinico certo. Ciò potrebbe essere in parte correlato alla resistenza naturale in tali specie batteriche.

L'efficacia clinica al regime posologico proposto di 10 mg/kg di peso corporeo per 7 giorni nella dissenteria dei suini è stata avvalorata da due sperimentazioni duplici in condizioni di laboratorio e da due studi clinici sul campo. Questi non erano conformi alla BPL o alla buona pratica clinica (BPC) e la condizione clinica e batteriologica target non era chiaramente definita nei rapporti di studio. Inoltre, in uno degli studi sul campo, la patologia target era un'infezione mista enterica e respiratoria che riguardava *Salmonella* e *Mycoplasma*, di scarsa attinenza con l'indicazione dichiarata. L'associazione lincomicina-spectinomycinina si è dimostrata inoltre superiore a ciascun principio attivo individuale. Sebbene in tali studi le dosi fossero espresse come concentrazioni in acqua da bere, e quindi le dosi effettive in termini di mg/kg di peso corporeo potessero essere solo stimate, le stime sono state ritenute sufficientemente vicine al regime raccomandato. Inoltre, il regime posologico armonizzato è quello raccomandato nella grande maggioranza degli Stati membri.

Tenendo conto di tutti i dati, il CVMP ha ritenuto che questa indicazione potesse essere mantenuta.

A sostegno dell'indicazione per enteropatia proliferativa causata da *Lawsonia intracellularis*, è stata fornita una rassegna della letteratura sui dati di sensibilità in vitro, oltre a due studi sull'efficacia clinica di più vecchia data.

I risultati dei dati di letteratura sulla MIC, che riguardano solo alcuni isolati, indicano, nel complesso, valori di MIC elevati sia per lincomicina sia per spectinomycinina. Non esiste un breakpoint clinico stabilito.

In uno studio di provocazione (*challenge*) conforme alla BPL, i suini erano stati trattati con la dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo, ma per 21 giorni anziché 7. L'associazione ha dimostrato effetti benefici in termini di riduzione della lesione ed endpoint zootecnici, mentre il rilascio batterico era stato completamente arrestato. L'associazione è risultata superiore alla lincomicina in monoterapia. In uno studio sul campo multicentrico, conforme alla BPC, i suini sono stati trattati secondo le raccomandazioni, e la terapia con Linco-Spectin 100 per 7 e 14 giorni è risultata efficace per il trattamento dell'ileite nei suini; non si è evidenziato alcun beneficio nel trattamento dei suini affetti da ileite per più di 7 giorni.

Anche se gli scarsi dati disponibili indicano una modesta attività in vitro dei principi attivi nei confronti di *L. intracellularis*, considerato l'impiego consolidato del prodotto nell'UE e il fatto che i rapporti di farmacovigilanza non segnalano assenza di efficacia, si può affermare che la situazione clinica non sia direttamente correlata all'efficacia clinica del prodotto. Ciò potrebbe essere dovuto all'azione intracellulare ed extracellulare combinata, rispettivamente di lincomicina e spectinomycinina. Inoltre,

L. intracellularis, come *Brachyspira* spp. e altri organismi intestinali atipici, dipende probabilmente dalle condizioni stabilite nell'intestino da altri batteri.

Tenendo conto di tutti i dati, il CVMP ha ritenuto che questa indicazione potesse essere accettata.

Il tempo di attesa proposto di 0 giorni è stato corroborato da uno studio sui residui, in cui i suini erano stati trattati con il regime posologico armonizzato proposto di 10 mg/kg di peso corporeo/die per 7 giorni, ed è ritenuto accettabile dal CVMP.

Considerato l'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34, l'indicazione proposta per *L. intracellularis* nei suini è stata ritenuta accettabile. Riguardo a *B. hyodysenteriae*, compresi i punti già citati, sono state individuate diverse questioni:

- tutti gli autori moderni sembrano d'accordo nell'affermare che vi è una diffusa resistenza di *B. hyodysenteriae* alla lincomicina, sebbene non sia disponibile un breakpoint clinico e non si conosca in quale misura i ceppi con aumentate MIC siano clinicamente resistenti;
- non vi sono nuove sperimentazioni cliniche, prove sul campo o pubblicazioni che dimostrino l'efficacia dell'associazione lincomicina-spectinomina nei confronti dei moderni focolai di dissenteria dei suini, e basate sui regimi posologici approvati attuali.

Tuttavia, il CVMP ha ritenuto che l'indicazione per *B. hyodysenteriae* dovesse essere mantenuta, tenendo conto dell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34.

Tuttavia, un'avvertenza chiara riguardo alla possibilità di insuccesso del trattamento, a causa di ceppi clinicamente resistenti in *B. hyodysenteriae* ed Enterobacteriaceae associate (*E. coli*), deve essere inserita nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Inoltre, nel paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche, devono essere aggiunte informazioni riguardo a una diffusa riduzione della sensibilità in *B. hyodysenteriae* e alla distribuzione bimodale in *E. coli*. Analogamente, le informazioni sull'assenza di dati relativi allo sviluppo di resistenza in *L. intracellularis* devono essere incluse nei succitati paragrafi dell'RCP.

Polli

L'indicazione per malattia respiratoria cronica (CRD) associata a *Mycoplasma gallisepticum* ed *E. coli* è stata corroborata da due recenti indagini sulla MIC e da dati di letteratura sulla MIC di più vecchia data. Inoltre, in aggiunta ai vecchi studi di efficacia clinica sperimentali e sul campo, è stato presentato un recente studio di *challenge*, di proprietà riservata, nel quale 210 polli in totale sono stati utilizzati per verificare l'efficacia del prodotto nei confronti di un'infezione indotta da *E. coli* e/o *M. gallisepticum*.

Nell'RCP armonizzato proposto, sono stati eliminati tutti i riferimenti al trattamento profilattico, come confermato dal CVMP.

Tra i dati di sensibilità *in vitro* per *M. gallisepticum*, una nuova indagine sulla MIC di lincomicina-spectinomina (rapporto 1:2) è stata eseguita su 60 isolati e ha evidenziato un intervallo di MIC di [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml] e valori di MIC₅₀/MIC₉₀ rispettivamente di 0,5:1 e 2:4 µg/ml. Nel complesso, considerando anche i dati della letteratura più vecchi, gli intervalli di MIC relativamente ristretti e i bassi valori di MIC₅₀ e MIC₉₀, unitamente a una distribuzione monomodale, sono indicativi di un basso livello di resistenza, che non sembra essere in evoluzione. L'associazione potrebbe avere un effetto sinergico in *Mycoplasma*, ma la significatività clinica di questo dato non è stata studiata.

Per *E. coli*, un'indagine paneuropea sulla MIC condotta di recente, che ha coinvolto 67 isolati da polli e 33 isolati da tacchini, ha evidenziato un ampio intervallo di MIC (da 2:4 a ≥ 256:512 µg/ml), un'elevata MIC₉₀ della spectinomina (256 µg/ml) e una distribuzione bimodale. Nel complesso, e considerati anche i dati della letteratura più vecchi, è stato suggerito un tasso di resistenza clinica di

almeno il 10%. Ciò potrebbe essere in parte dovuto alla resistenza naturale. Tuttavia, anche in questo caso non è stato stabilito un breakpoint certo. Non vi sono prove di un'evoluzione di questa situazione.

È noto, sulla base delle proprietà farmacocinetiche della spectinomicina, che solo quantità trascurabili vengono assorbite dall'intestino e che, in ogni caso, i livelli ematici non raggiungono le concentrazioni minime inibenti all'interno del tratto respiratorio dei polli dopo la somministrazione orale; inoltre, la spectinomicina è polare e non attraversa facilmente le membrane né si distribuisce nel compartimento intracellulare. Sulla base di test in vitro, si è ipotizzata la produzione nell'intestino di un metabolita o prodotto di degradazione della spectinomicina, in grado di raggiungere la sede dell'infezione e di interferire con l'adesione di *E. coli* alla mucosa respiratoria, ma ciò non è stato convalidato (Goren *et al.*, 1988)². Pertanto, non vi è chiarezza rispetto al valore di un medicinale in associazione per questa indicazione, rispetto a un medicinale in monoterapia (ad es. lincomicina).

Diversi vecchi studi di *challenge* in laboratorio hanno dimostrato l'efficacia dell'associazione nei confronti di inoculazioni sperimentali con *Mycoplasma spp.* e/o *E. coli* nei polli. L'efficacia è sembrata migliore rispetto alla sola lincomicina, e leggermente migliore rispetto alla sola spectinomicina. Tuttavia, i regimi posologici utilizzati erano poco chiari, con un possibile intervallo compreso tra la dose proposta di 50 mg/kg di peso corporeo/die e la dose massima approvata di 150 mg/kg di peso corporeo. In uno studio di *challenge* conforme alla BPC, fornito di recente, il medicinale utilizzato a una dose di 50 mg/kg/die per 7 giorni si è dimostrato efficace nel ridurre i segni clinici e le lesioni associati a infezione sperimentale da *E. coli* e/o *M. gallisepticum* nei polli, sebbene il tasso di re-isolamento batterico fosse elevato – e la sua riduzione non fosse statisticamente significativa per *E. coli* – e i valori della MIC dei ceppi infettivi si trovassero all'estremità inferiore dell'intervallo stabilito nelle indagini sulla MIC. Questo studio ha costituito l'unica dimostrazione formale del beneficio della dose di 50 mg/kg di peso corporeo e la provocazione (*challenge*) ottenuta era solo lieve-moderata, senza mortalità osservata.

Studi sul campo di più vecchia data hanno usato in genere un regime posologico di 150 mg/kg di peso corporeo in una prima fase, seguiti da 50 mg/kg di peso corporeo in una seconda fase; sono stati considerati scarsamente pertinenti, poiché incentrati sulla profilassi sistematica e su endpoint zootecnici/economici. La dose armonizzata di 50 mg/kg di peso corporeo è nel complesso la dose minima approvata tra le autorizzazioni nazionali e la raccomandazione più frequente per il solo trattamento.

Dato che la spectinomicina è scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale e non attraversa facilmente le membrane, la sua efficacia potrebbe essere correlata, almeno in parte, ad effetti aspecifici sulla flora intestinale o agli effetti di un metabolita.

Inoltre, sono stati osservati l'uso prolungato del medicinale e la mancanza di segnalazioni di assenza di efficacia nei dati di farmacovigilanza.

Il tempo di attesa è corroborato da uno studio in cui i polli erano stati trattati a una dose di 500 mg/kg di peso corporeo, durante la prima settimana di vita, e di 60 mg/kg durante la terza settimana di vita; il follow-up della deplezione era stato eseguito solo dopo la seconda fase. Il tempo di attesa proposto di 5 giorni è considerato sufficiente dal CVMP, quando i polli vengono trattati con il regime posologico armonizzato proposto di 50 mg/kg di peso corporeo/die per 7 giorni.

In seguito a una valutazione generale nel contesto dell'armonizzazione di un medicinale già approvato, e per i motivi elencati di seguito, il CVMP ha ritenuto accettabile la dose di 50 mg/kg di peso corporeo per 7 giorni come dose armonizzata nei polli:

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

- una dose di 50 mg/kg di peso corporeo è la raccomandazione più frequente per il “trattamento” tra gli RCP interessati. In diversi altri RCP, la dose è espressa come concentrazione in acqua da bere, che corrisponde a circa 50 mg/kg di peso corporeo in una parte significativa degli animali;
- nello studio di efficacia clinica fornito di recente il medicinale ha indotto chiaramente un miglioramento dei segni clinici di CRD e ha ridotto l'entità dell'invasione batterica. È stato l'unico studio disponibile in cui la dose di 50 mg/kg di peso corporeo ha dimostrato un solido beneficio in un contesto terapeutico, sebbene la provocazione fosse piuttosto lieve (ad es. non è stata registrata mortalità);
- la resistenza alle sostanze interessate nei batteri di destinazione non mostra un'evoluzione sfavorevole nel corso del tempo e non desta maggiori preoccupazioni rispetto ad altre sostanze utilizzate in modo analogo;
- uno sfavorevole passaggio all'uso di altre molecole, ritenute più importanti per la salute pubblica (ad es. fluorochinoloni), potrebbe verificarsi nel caso in cui il medicinale fosse ritirato nei polli.

Pertanto, il CVMP ha ritenuto che l'indicazione nei polli dovesse essere mantenuta, ma adattata come segue: “Per il trattamento e la prevenzione di CRD causata da *Mycoplasma gallisepticum* ed *E. coli*, associata a un basso tasso di mortalità. Prima di utilizzare il medicinale deve essere stabilita la presenza della malattia nel branco”.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

La valutazione rischio/beneficio viene eseguita nel contesto dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, che nella procedura presente ha lo scopo di realizzare un'armonizzazione all'interno dell'UE delle condizioni di autorizzazione per il medicinale Linco-Spectin 100 (e denominazioni associate). Il deferimento conduce alla piena armonizzazione delle informazioni sul prodotto. Questa valutazione si concentra su tematiche relative all'armonizzazione che potrebbero modificare il rapporto rischi/benefici.

Linco-Spectin 100 (e denominazioni associate) è una polvere per l'uso in acqua da bere, contenente i principi attivi lincomicina (222 mg/g) e spectinomicina (444,7 mg/g). È stato autorizzato in 24 Stati membri dell'UE. La prima autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa nel 1972.

Valutazione del beneficio

Benefici diretti

Suini

Il medicinale è utilizzato nelle indicazioni proposte (dissenteria dei suini ed enteropatia proliferativa) da svariati decenni in molti Stati membri dell'UE, sulla base degli spettri di attività complementari di lincomicina e spectinomicina sui patogeni primari *B. hyodysenteriae* e *L. intracellularis* e sui patogeni enterici potenzialmente associati, come *E. coli*.

L'efficacia clinica nella dissenteria dei suini, a un regime posologico vicino al regime armonizzato raccomandato di 10 mg/kg di peso corporeo per 7 giorni, è sostenuta da vecchi studi clinici di laboratorio e sul campo, nonostante il fatto che questi non siano conformi alla BPL o alla BPC e che i criteri clinici e batteriologici per l'inclusione non siano sempre definiti con precisione nei rapporti di studio. Lincomicina e spectinomicina si sono dimostrate più efficaci di ciascuna sostanza usata singolarmente.

L'efficacia clinica nei confronti dell'enteropatia proliferativa è corroborata da uno studio di laboratorio di BPL e da uno studio sul campo multicentrico di BPC, eccetto per il fatto che nello studio di laboratorio

gli animali erano stati trattati per 21 giorni. L'associazione si è dimostrata superiore rispetto alla lincomicina da sola. Nello studio di *challenge*, l'infezione batterica sembrava essere stata eradicata.

I dati di letteratura indicano che una ridotta sensibilità in *B. hyodysenteriae* potrebbe essere superata, in una certa misura, dalle elevate concentrazioni ottenute a livello locale. Nonostante la scarsa attività in vitro dei principi attivi nei confronti di *L. intracellularis*, l'associazione potrebbe essere efficace a causa dell'azione combinata intracellulare ed extracellulare rispettivamente della lincomicina e della spectinomina. Inoltre, l'efficacia potrebbe essere influenzata dalle condizioni stabilite nell'intestino da vari batteri enterici associati.

I rapporti di farmacovigilanza non hanno segnalato un'assenza di efficacia di Linco-Spectin 100 nelle indicazioni armonizzate raccomandate nei suini.

Polli

Nei polli il medicinale è già indicato in molti Stati membri dell'UE per il trattamento della CRD, associata a *Mycoplasma* e/o *E. coli*. La raccomandazione posologica più frequente per il trattamento è 50 mg/kg di peso corporeo/die; pochi RCP raccomandano 150 mg/kg di peso corporeo e altri indicano unicamente una concentrazione in acqua, che corrisponde approssimativamente a 50 mg/kg di peso corporeo.

Sebbene il meccanismo d'azione a livello sistemico della spectinomina somministrata per via orale non sia stato chiarito, il suo beneficio clinico e il beneficio dell'associazione sembrano essere dimostrati in diversi studi di *challenge* di laboratorio di più vecchia data; tuttavia, i regimi posologici utilizzati in questi studi possono essere solo stimati e variano probabilmente dalla dose armonizzata di 50 mg/kg di peso corporeo/die ad almeno la dose massima approvata di 150 mg/kg di peso corporeo/die. Gli studi sul campo di più vecchia data sono stati condotti in un contesto di profilassi sistematica e utilizzavano regimi posologici a due fasi; le condizioni di tali studi non corroborano la dose proposta di 50 mg/kg di peso corporeo.

In uno studio di *challenge* conforme alla BPC, fornito di recente, il medicinale utilizzato a una dose di 50 mg/kg di peso corporeo/die per 7 giorni si è dimostrato efficace nel ridurre i segni clinici, le lesioni e il re-isolamento batteriologico associati a infezione sperimentale da *E. coli* e/o *M. gallisepticum* nei polli, sebbene il tasso di re-isolamento batterico fosse elevato, con una riduzione non statisticamente significativa per *E. coli*, e la MIC dei ceppi infettivi fosse bassa rispetto alla maggior parte dei ceppi di campo. Questo studio ha costituito l'unica dimostrazione formale del beneficio della dose di 50 mg/kg di peso corporeo e la provocazione ottenuta era solo lieve-moderata, senza mortalità osservata.

I rapporti di farmacovigilanza non hanno segnalato un'assenza di efficacia di Linco-Spectin 100 nell'indicazione armonizzata proposta nei polli.

Benefici indiretti

Nelle malattie respiratorie dei polli, in particolare, la disponibilità di Linco-Spectin 100 potrebbe limitare l'uso di altri antimicrobici ritenuti più critici per la salute animale e umana, ad es. i fluorochinoloni.

Valutazione del rischio

Poiché i regimi posologici raccomandati dal CVMP non sono stati aumentati, e le indicazioni non sono state ampliate rispetto a quelle approvate nella maggior parte degli RCP, la valutazione della tollerabilità nelle specie di destinazione non presenta nuove problematiche. Sono disponibili vecchi studi di tollerabilità per suini, polli e tacchini. La tollerabilità è ancora adeguatamente riportata nei testi armonizzati per i paragrafi 4.5 (i) Precauzioni speciali per l'impiego negli animali, 4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità) e 4.10 Sovradosaggio dell'RCP.

Inoltre, poiché i regimi posologici e le indicazioni non sono stati ampliati, non vi sono modifiche nella valutazione della sicurezza per l'utilizzatore.

La sicurezza per il consumatore resta garantita dai periodi di attesa armonizzati raccomandati di 0 giorni nei suini e di 5 giorni nei polli.

I regimi posologici armonizzati raccomandati non comportano un aumento dell'esposizione dell'ambiente ai principi attivi.

La possibile resistenza generata dall'uso di lincomicina negli animali potrebbe influire sulla salute degli animali, anche attraverso la resistenza crociata con i macrolidi. La resistenza nei confronti dei macrolidi e dei lincosamidi è emersa tra i patogeni animali ed è comune in alcune specie. In *Brachyspira hyodysenteriae* quasi tutti gli isolati sono resistenti, almeno per quanto riguarda la sensibilità in vitro per il ceppo più comune (*wild type*). Pertanto, anche se dai dati di letteratura forniti non emerge alcuna evoluzione nel corso del tempo, non si può escludere che i risultati ottenuti nei vecchi studi clinici, condotti all'epoca dello sviluppo del prodotto, non rispecchino l'efficacia clinica nei moderni focolai di dissenteria dei suini.

Anche se questo rischio non è stato valutato in modo inequivocabile, la possibilità di un impatto sulla salute umana attraverso la resistenza crociata alla clindamicina e ad altre sostanze del gruppo dei macrolidi, lincosamidi e streptogramine (MLS) è una realtà. I batteri umani e animali condividono gli stessi determinanti di resistenza. La resistenza può essere un motivo di preoccupazione diretto quando interessa i patogeni zoonotici, come *Campylobacter* ed *Enterococcus*, o può essere trasferita orizzontalmente ai patogeni umani tramite elementi genetici mobili. Gli antimicrobici MLS sono elencati dall'OMS (AGISAR, 2009)³ come d'importanza fondamentale per il trattamento di alcune infezioni zoonotiche nell'uomo (come le infezioni da *Campylobacter*).

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Il rischio potenziale di sviluppo di resistenza, che potrebbe influire sull'efficacia del medicinale e sulla salute umana e animale in generale, è limitato attraverso:

- la restrizione delle indicazioni a quelle adeguatamente corroborate da dati di efficacia;
- la cancellazione di tutte le raccomandazioni per l'uso profilattico;
- l'inserimento di informazioni sullo stato della resistenza e di avvertenze su un uso prudente riguardo alla resistenza, nei paragrafi dell'RCP 4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione, 4.5 (i) Precauzioni speciali per l'impiego negli animali e 5.1 Proprietà farmacodinamiche.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

In seguito alla valutazione dei dati disponibili, il CVMP ritiene che il rapporto rischi/benefici per la specie di destinazione suini rimanga positivo. Il possibile impatto sull'efficacia clinica dell'elevato tasso di resistenza in vitro evidenziato in *B. hyodysenteriae* non è stato valutato in studi clinici recenti; tuttavia, nel contesto di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34, finalizzata ad armonizzare le condizioni di autorizzazione di un medicinale già approvato, si è ritenuto che l'indicazione non dovesse essere eliminata su tale base.

Nei polli, al fine di rispecchiare il fatto che nell'unico studio che ha dimostrato formalmente l'efficacia della dose di 50 mg/kg, nei confronti dei segni clinici e delle lesioni della CRD, la provocazione è stata lieve-moderata senza mortalità registrata, si è proposto di modificare l'indicazione come segue:

³ Report of the first meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), 15-19 June 2009. http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

“Per il trattamento e la prevenzione di malattia respiratoria cronica (CRD) causata da *Mycoplasma gallisepticum* ed *Escherichia coli* e associata a un basso tasso di mortalità.

Prima di utilizzare il medicinale deve essere stabilita la presenza della malattia nel branco”.

Il rapporto rischi/benefici complessivo del medicinale per l'uso nei suini e nei polli è stato ritenuto positivo, fatte salve le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto (vedere allegato III).

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Considerato che

- il CVMP ha ritenuto che il campo d'applicazione del deferimento fosse l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo;
- il CVMP ha riesaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati generali presentati;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Linco-Spectin 100 e denominazioni associate, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

Lincomicina (come lincomicina cloridrato)	222 mg/g
Spectinomina (come spectinomina solfato)	444,7 mg/g

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini e polli.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Suini

Per il trattamento e la prevenzione della dissenteria causata da *Brachyspira hyodysenteriae* e per il trattamento e la prevenzione della enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis*, e patogeni enterici associati (*Escherichia coli*).

La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

Polli

Per il trattamento e la prevenzione della malattia cronica respiratoria (CRD) causata da *Mycoplasma gallisepticum* ed *Escherichia coli*, e associata ad un basso tasso di mortalità.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

4.3 Controindicazioni

Non usare in caso di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non usare in caso di disfunzione epatica.

Non permettere a conigli, roditori (ad esempio cincillà, criceti, porcellini d'India), cavalli o ruminanti di accedere ad acqua o alimenti contenenti lincomicina. L'ingestione da parte di queste specie può provocare gravi effetti gastrointestinali.

Non usare in galline ovaiole.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nell'*E. coli*, una parte significativa dei ceppi mostra elevati valori di MIC (concentrazioni minime inibenti) contro la combinazione lincomicina-spectinomomicina e può essere clinicamente resistente, anche se non viene definito nessun valore soglia.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *L. intracellularis* è difficile da testare *in vitro* ed i dati circa lo stato di resistenza alla lincomicina-spectinomomicina sono carenti nella specie di riferimento.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

La resistenza alla lincomicina è diffusa nella *B. hyodysenteriae* e può portare al fallimento del trattamento clinico.

E' buona pratica clinica basare il trattamento sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia si deve basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, aziendali) sulla sensibilità dei batteri target.

Un utilizzo del medicinale veterinario diverso dalle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può condurre ad un aumento del rischio di sviluppo e selezione di batteri resistenti e può determinare una diminuzione dell'efficacia del trattamento con macrolidi a causa dell'insorgenza di resistenza crociata.

L'uso orale di preparazioni contenenti lincomicina è indicato solo nei suini e nei polli.

Non lasciare a disposizione di altri animali l'acqua da bere medicata. La lincomicina può provocare gravi disturbi gastrointestinali in altre specie animali.

L'uso ripetuto o prolungato deve essere evitato, migliorando la gestione aziendale e le pratiche di disinfezione.

La diagnosi deve essere riconsiderata se non vi è nessun miglioramento dopo 5 giorni.

Gli animali malati hanno un appetito ridotto ed una sete alterata, pertanto gli animali gravemente colpiti possono richiedere un trattamento parenterale.

Questa polvere è solo per l'uso in acqua da bere e deve essere sciolta prima dell'utilizzo.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla lincomicina, alla spectinomomicina o agli sfarinati devono evitare il contatto con il medicinale veterinario. Si deve prestare attenzione a non sollevare ed inalare la polvere.

Si deve evitare il contatto con la pelle e con gli occhi.

Durante la manipolazione e miscelazione del prodotto si devono indossare dispositivi di protezione individuale composti da maschere antipolvere approvate (in alternativa un respiratore monouso a mezza maschera conforme allo standard europeo EN149 oppure un respiratore riutilizzabile, conforme allo standard europeo EN 140 con filtro EN 143), guanti e occhiali di sicurezza.

Lavarsi le mani e la cute esposta con acqua e sapone immediatamente dopo l'uso.

Se compaiono sintomi quali eruzione cutanea o persistente irritazione agli occhi dopo l'esposizione, consultare immediatamente il medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Casi di diarrea o feci molli e/o infiammazione della regione perianale sono stati riscontrati nei suini sani all'inizio del trattamento. I sintomi sono scomparsi dal 5° all'8° giorno senza interrompere il trattamento.

Sono stati osservati anche rari casi di irritabilità/eccitazione, rash cutaneo/prurito. Le reazioni allergiche/di ipersensibilità sono rare, ma possono verificarsi e richiedere l'interruzione del trattamento con il medicinale veterinario. Si deve effettuare un trattamento sintomatico.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Suini

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Studi di laboratorio nei cani e nei ratti non hanno evidenziato l'esistenza di effetti riproduttivi, fetotossici o teratogeni per lincomicina e spectinomomicina.

La lincomicina viene escreta con il latte.

Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Polli

Non usare in uccelli in ovodeposizione.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

In generale, la miscelazione con altri medicinali deve essere evitata.

La combinazione di lincosamidi e macrolidi è antagonista, a causa del legame competitivo ai loro siti target. La combinazione con anestetici può portare ad un possibile blocco neuromuscolare.

Non somministrare con caolino o pectine in quanto alterano l'assorbimento della lincomicina. Se è necessaria la somministrazione concomitante, rispettare un intervallo di due ore tra le due somministrazioni.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per uso nell'acqua di bevanda.

Le dosi raccomandate sono:

Suini: 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomomicina per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni. Ciò corrisponde a 15 mg di polvere per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni.

Polli: 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomomicina per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni. Ciò corrisponde a 75 mg di polvere per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni.

Il trattamento deve essere iniziato non appena si verificano i primi segni clinici.

Per la preparazione dell'acqua da bere, la dose di medicinale veterinario da incorporare nell'acqua dipenderà dal peso corporeo dei capi da trattare e dal reale consumo giornaliero di acqua.

Per assicurare un corretto dosaggio ed evitare sotto-dosaggi, determinare il più accuratamente possibile il peso corporeo medio nel gruppo di animali ed il consumo giornaliero di acqua.

L'acqua di bevanda medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per tutta la durata del trattamento. L'acqua medicata che non viene consumata entro le 24 ore deve essere eliminata.

In caso di malattia associata ad una significativa riduzione del consumo di acqua, si deve cominciare un trattamento parenterale.

Utilizzare le seguenti indicazioni come base per il calcolo esatto della quantità medicinale veterinario da incorporare nell'acqua da bere.

Suini:

Per determinare il volume di diluizione (in litri di acqua da bere) richiesto per 150 g di medicinale veterinario, usare la seguente formula:

$$\text{Volume (l) per 150 g di medicinale veterinario} = \frac{10.000 \times [\text{consumo giornaliero d'acqua per animale (l)}]}{\text{peso corporeo medio di un suino (kg)}}$$

Nei suini 150 g di medicinale veterinario corrispondono alla dose per 10.000 kg di peso corporeo al giorno.

A titolo indicativo, l'assunzione usuale di acqua varia intorno ai 0,15 l/kg di peso corporeo /giorno. La tabella seguente mostra il volume di acqua da utilizzare per la diluizione di 150 g di medicinale veterinario.

Consumo di acqua	150 g di polvere = 100 g di attività antibiotica da diluire in...
0,1 l/kg p.c./giorno	1.000 l di acqua da bere
0,15 l/kg p.c./giorno	1.500 l di acqua da bere
0,2 l/kg p.c./giorno	2.000 l di acqua da bere
0,25 l/kg p.c./giorno	2.500 l di acqua da bere

Polli:

Per determinare il volume di diluizione (in litri di acqua da bere) per 150 g di medicinale veterinario, usare la seguente formula:

$$\text{Volume (l) per 150 g di medicinale veterinario} = \frac{2.000 \times [\text{consumo giornaliero di acqua per animale (l)}]}{\text{peso corporeo medio di un pollo (kg)}}$$

150 g di medicinale veterinario corrispondono alla dose per 2.000 kg di peso corporeo al giorno.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

In caso di sovradosaggio nei suini, si può osservare un cambiamento nella consistenza delle feci (feci molli e/o diarrea).

In polli trattati diverse volte alla dose raccomandata, è stato osservato ingrossamento del cieco e contenuto anormale nel cieco stesso.

In caso di sovradosaggio accidentale, il trattamento deve essere interrotto e ripreso alla dose raccomandata.

4.11 Tempi di attesa

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Polli:

Carne e visceri: 5 giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova destinate al consumo umano, compresi i pulcini da rimonta, destinati alla produzione di uova destinate al consumo umano.

Gli animali non sono destinati al consumo umano durante il trattamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, associazioni con lincomicina
Codice ATCvet: QJ01FF52

5.1 Proprietà farmacodinamiche

“Nome del prodotto (da completare in fase nazionale)” è un'associazione di due antibiotici, lincomicina e spectinomicina, aventi uno spettro di attività complementare.

Lincomicina

La lincomicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi prodotto dallo *Streptomyces lincolnensis* che inibisce la sintesi proteica. La lincomicina si lega alla sub-unità 50S del ribosoma batterico vicina al centro di trasferimento peptidico ed interferisce con il processo di allungamento della catena peptidica inibendo la formazione della sub-unità 50S e stimolando la dissociazione ribosomiale peptidil-tRNA. La lincomicina è attiva nei confronti dei batteri Gram-positivi, alcuni batteri Gram-negativi anaerobi (come *Brachyspira hyodysenteriae*) e micoplasmi. Ha una leggera se non nessuna attività contro i batteri Gram-negativi come *Escherichia coli*.

Mentre i lincosamidi sono generalmente considerati agenti batteriostatici, l'attività dipende dalla sensibilità dell'organismo e dalla concentrazione dell'antibiotico. La lincomicina può essere battericida o batteriostatica.

La resistenza alla lincomicina è spesso conferita da fattori che risiedono nei plasmidi (geni *erm*) che codificano per metilasi modificando il sito di legame ribosomiale e che spesso conducono alla resistenza crociata con altri antimicrobici del gruppo MLSb. Tuttavia, il meccanismo più diffuso in *B. hyodysenteriae* e nei micoplasmi è l'alterazione del sito di legame attraverso eventi di mutazione (resistenza cromosomica).

È stata anche descritta la resistenza alla lincomicina mediata da pompe di efflusso, o dalla inattivazione con enzimi. C'è spesso completa resistenza crociata tra lincomicina e clindamicina.

La resistenza alla lincomicina può facilmente svilupparsi in *B. hyodysenteriae* e la maggior parte degli isolati studiati mostra ridotta sensibilità *in vitro*.

Spectinomicina

La spectinomicina è un antibiotico del gruppo degli aminociclitoli prodotto dallo *Streptomyces spectabilis*, ha attività batteriostatica ed è attivo contro *Mycoplasma* spp. e contro alcuni batteri Gram-negativi come *E. coli*.

Il meccanismo con cui la spectinomicina somministrata per via orale agisce sui patogeni a livello sistemico malgrado uno scarso assorbimento non è pienamente chiarito, e potrebbe basarsi in parte sugli effetti indiretti della flora intestinale, o sugli effetti del(i) metabolita(i).

La mutazione cromosomica *one-step* che comporta un'alta resistenza alla spectinomicina, si sviluppa in molti batteri enterici (come *E. coli*). La resistenza mediata da plasmide è meno comune. Ceppi con resistenza cromosomica non mostrano resistenza crociata con aminoglicosidi.

In *E. coli* e *Salmonella* spp. la distribuzione delle MIC sembra essere bimodale, con un numero significativo di ceppi che mostrano valori elevati; questo potrebbe in parte corrispondere ad una naturale (intrinseca) resistenza.

Studi *in vitro* nonché dati di efficacia clinica dimostrano che la combinazione lincomicina-spectinomicina è attiva contro *Lawsonia intracellularis*.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *Lawsonia intracellularis* è difficile da testare *in vitro*, e sono carenti i dati sulla resistenza nella specie di riferimento.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Lincomicina

Nei suini la lincomicina viene rapidamente assorbita a seguito di somministrazione orale. Una singola somministrazione orale di lincomicina cloridrato, alle dosi di circa 22, 55 e 100 mg/Kg di peso corporeo nei suini, ha come conseguenza livelli sierici di lincomicina dose-correlati, rilevati per 24-36 ore dopo la somministrazione.

Il picco dei livelli sierici è stato osservato dopo 4 ore dalla somministrazione.

Risultati simili sono stati osservati a seguito di singole dosi orali di 4,4 e 11,0 mg/Kg di peso corporeo nei suini. I livelli erano rilevabili per 12 fino a 16 ore, con picchi di concentrazione che si verificavano dopo 4 ore dalla somministrazione. Una singola dose orale di 10 mg/Kg di peso corporeo è stata somministrata ai suini per determinare la biodisponibilità. L'assorbimento orale della lincomicina è risultato essere del 53% $\pm$ 19%.

La somministrazione ripetuta nei suini con dosi orali giornaliere di 22 mg di lincomicina/kg di peso corporeo per tre giorni non ha indicato nessun accumulo di lincomicina nella specie, senza livelli sierici di antibiotici rilevabili a 24 ore dalla somministrazione.

Gli studi di farmacocinetica sulla lincomicina nei suini mostrano che lincomicina è biodisponibile quando somministrata per via endovenosa, intramuscolare o per via orale. L'emivita di eliminazione media di tutte le vie di somministrazione è pari a 2,82 ore nei suini.

Nei polli trattati con “*Nome del prodotto (da completare in fase nazionale)*” nell'acqua da bere alla dose target di 50 mg/Kg di peso corporeo come attività totale (ad un rapporto 1:2 lincomicina: spectinomicina) per sette giorni consecutivi, la C_{max} è stata calcolata come 0,0631 μ g/ml dopo la prima somministrazione di acqua medicata. La C_{max} è raggiunta 4 ore dopo l'introduzione dell'acqua medicata.

Spectinomicina

Studi condotti in diverse specie animali hanno dimostrato che la spectinomicina subisce un limitato assorbimento da parte dell'intestino (meno del 4-7%) dopo somministrazione orale. La spectinomicina mostra scarsa tendenza al legame con le proteine ed è scarsamente liposolubile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio benzoato
Lattosio

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: *(da completare in fase nazionale)*

Periodo di validità dopo diluizione conformemente alle istruzioni: 24 ore.

L'acqua medicata che non viene consumata entro le 24 ore deve essere eliminata.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 25 °C.
Conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Barattolo bianco in HDPE contenente 150 g oppure 1,5 kg di polvere per soluzione orale con un coperchio bianco in LDPE a prova di manomissione.

Doppio sacchetto in LDPE contenente 4,5 kg di polvere all'interno di un barattolo in polipropilene con un coperchio in polipropilene a prova di manomissione.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare in fase nazionale

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare in fase nazionale

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Da completare in fase nazionale

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Barattoli contenenti 150 g o 1,5 kg e barattolo contenente 4,5 kg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

< Nome di fantasia> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvere per uso in acqua da bere
lincomicina (come lincomicina cloridrato)/spectinomomicina (come spectinomomicina solfato)

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Lincomicina (come lincomicina cloridrato)	222 mg/g
Spectinomomicina (come spectinomomicina solfato)	444,7 mg/g

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua da bere

4. CONFEZIONI

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli

6. INDICAZIONI

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

Tempi di attesa

Suini: Carne e visceri: zero giorni.

Polli: Carne e visceri: 5 giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono o che sono destinati alla produzione di uova destinate al consumo umano.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Periodo di validità dopo diluizione conformemente alle istruzioni: 24 ore.

L'acqua medicata che non viene consumata entro le 24 ore deve essere eliminata.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Conservare in luogo asciutto.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario.

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE

Da completare in fase nazionale

16. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare in fase nazionale

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto n.:

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PER:

< Nome di fantasia> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Da completare in fase nazionale

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Da completare in fase nazionale

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Nome di fantasia> 222 mg/g + 444,7 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Principi attivi:

Lincomicina (come lincomicina cloridrato)

222 mg/g

Spectinomicina (come spectinomicina solfato)

444,7 mg/g

Eccipienti:

Sodio benzoato, lattosio.

4. INDICAZIONE(I)

Suini

Per il trattamento e la prevenzione della dissenteria causata da *Brachyspira hyodysenteriae* e per il trattamento e la prevenzione della ileite (enteropatia proliferativa suina) causata da *Lawsonia intracellularis*, e patogeni enterici associati (*Escherichia coli*).

La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

Polli

Per il trattamento e la prevenzione della malattia cronica respiratoria (CRD) causata da *Mycoplasma gallisepticum* ed *Escherichia coli*, e associata ad un basso tasso di mortalità.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in caso di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non usare in caso di disfunzione epatica.

Non permettere a conigli, roditori (ad esempio cincillà, criceti, porcellini d'India), cavalli o ruminanti di accedere ad acqua o alimenti contenenti lincomicina. L'ingestione da parte di queste specie può provocare gravi effetti gastrointestinali.

Non usare in galline ovaiole.

6. REAZIONI AVVERSE

Casi di diarrea o feci molli e/o infiammazione della regione perianale sono stati riscontrati nei suini sani all'inizio del trattamento. I sintomi sono scomparsi dal 5° all'8° giorno senza interrompere il trattamento. Sono stati osservati anche rari casi di irritabilità/eccitazione, rash cutaneo/prurito.

Le reazioni allergiche/di ipersensibilità sono rare, ma possono verificarsi e richiedere l'interruzione del trattamento con il medicinale veterinario. Si deve effettuare un trattamento sintomatico.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso nell'acqua di bevanda.

Le dosi raccomandate sono:

Suini: 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni. Ciò corrisponde a 15 mg di polvere per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni.

Polli: 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni. Ciò corrisponde a 75 mg di polvere per kg di peso corporeo al giorno, per 7 giorni.

Il trattamento deve essere iniziato non appena si verificano i primi segni clinici.

Per la preparazione dell'acqua da bere, la dose di medicinale veterinario da incorporare nell'acqua dipenderà dal peso corporeo dei capi da trattare e dal reale consumo giornaliero di acqua.

Per assicurare un corretto dosaggio ed evitare sotto-dosaggi, determinare il più accuratamente possibile il peso corporeo medio nel gruppo di animali ed il consumo giornaliero di acqua.

L'acqua di bevanda medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per tutta la durata del trattamento. L'acqua medicata deve essere rimossa quotidianamente e sostituita da una nuova soluzione.

In caso di malattia associata ad una significativa riduzione del consumo di acqua, si deve cominciare un trattamento parenterale.

Utilizzare le seguenti indicazioni come base per il calcolo esatto della quantità medicinale veterinario da incorporare nell'acqua da bere.

Suini:

Per determinare il volume di diluizione (in litri di acqua da bere) richiesto per 150 g di medicinale veterinario, usare la seguente formula:

$$\text{Volume (l) per 150 g di medicinale veterinario} = \frac{10.000 \times [\text{consumo giornaliero d'acqua per animale (l)}]}{\text{peso corporeo medio di un suino (kg)}}$$

Nei suini 150 g di medicinale veterinario corrispondono alla dose per 10.000 kg di peso corporeo al giorno.

A titolo indicativo, l'assunzione usuale di acqua varia intorno ai 0,15 l/kg di peso corporeo /giorno. La tabella seguente mostra il volume di acqua da utilizzare per la diluizione di 150 g di medicinale veterinario.

Consumo di acqua	150 g di polvere = 100 g di attività antibiotica da diluire in...
0,1 l/kg p.c./giorno	1.000 l di acqua da bere
0,15 l/kg p.c./giorno	1.500 l di acqua da bere
0,2 l/kg p.c./giorno	2.000 l di acqua da bere
0,25 l/kg p.c./giorno	2.500 l di acqua da bere

Polli:

Per determinare il volume di diluizione (in litri di acqua da bere) per 150 g di medicinale veterinario, usare la seguente formula:

$$\text{Volume (l) per 150 g di medicinale veterinario} = \frac{2.000 \times [\text{consumo giornaliero di acqua per animale (l)}]}{\text{peso corporeo medio di un pollo (kg)}}$$

150 g di medicinale veterinario corrispondono alla dose per 2.000 kg di peso corporeo al giorno.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Questa polvere è solo per l'uso in acqua da bere e deve essere sciolta prima dell'utilizzo.

L'acqua di bevanda medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per tutta la durata del trattamento.

L'acqua medicata deve essere eliminata ogni giorno e sostituita da una nuova soluzione.

L'uso ripetuto o prolungato deve essere evitato, migliorando la gestione aziendale e le pratiche di disinfezione.

Il medicinale veterinario deve essere usato in base ai test di sensibilità antimicrobica. Se ciò non fosse possibile, la terapia si deve basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, aziendali) sulla sensibilità dei batteri target.

Un utilizzo del medicinale veterinario diverso dalle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può condurre ad un aumento della prevalenza di batteri resistenti alla lincomicina e spectinomina e può determinare una diminuzione dell'efficacia del trattamento con altri antibiotici della stessa classe o correlati a causa dell'insorgenza di resistenza crociata.

La diagnosi deve essere riconsiderata se non vi è nessun miglioramento dopo 5 giorni.

10. TEMPO DI ATTESA

Suini:

Carne e visceri: zero giorni.

Polli:

Carne e visceri: 5 giorni.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova destinate al consumo umano, compresi i pulcini da rimonta, destinati alla produzione di uova destinate al consumo umano.

Gli animali non sono destinati al consumo umano durante il trattamento.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare in un luogo asciutto.

L'acqua medicata che non viene consumata entro 24 ore dalla preparazione deve essere eliminata.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sul barattolo o sul sacchetto. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo diluizione conformemente alle istruzioni: 24 ore.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

La resistenza alla lincomicina è diffusa nella *B. hyodysenteriae* e può portare al fallimento del trattamento clinico.

E' buona pratica clinica basare il trattamento sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia si deve basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, aziendali) sulla sensibilità dei batteri target.

Un utilizzo del medicinale veterinario diverso dalle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto può condurre ad un aumento del rischio di sviluppo e selezione di batteri resistenti e può determinare una diminuzione dell'efficacia del trattamento con macrolidi a causa dell'insorgenza di resistenza crociata.

Nell'*E. coli*, una parte significativa dei ceppi mostra elevati valori di MIC (concentrazioni minime inibenti) contro la combinazione lincomicina-spectinomomicina e può essere clinicamente resistente, anche se non viene definito nessun valore soglia.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *L. intracellularis* è difficile da testare *in vitro* ed i dati circa lo stato di resistenza alla lincomicina-spectinomomicina sono carenti nella specie di riferimento.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'uso orale di preparazioni contenenti lincomicina è indicato solo nei suini e nei polli.

Non lasciare a disposizione di altri animali l'acqua da bere medicata. La lincomicina può provocare gravi disturbi gastrointestinali in altre specie animali.

L'uso ripetuto o prolungato deve essere evitato, migliorando la gestione aziendale e le pratiche di disinfezione.

La diagnosi deve essere riconsiderata se non vi è nessun miglioramento dopo 5 giorni.

Gli animali malati hanno un appetito ridotto ed una sete alterata, pertanto gli animali gravemente colpiti possono richiedere un trattamento parenterale.

Questa polvere è per l'uso in acqua da bere e deve essere sciolta in acqua e non può essere usata come tale.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Le persone con nota ipersensibilità alla lincomicina, alla spectinomina o agli sfarinati devono evitare il contatto con il medicinale veterinario. Si deve prestare attenzione a non sollevare ed inalare la polvere.

Si deve evitare il contatto con la pelle e con gli occhi.

Durante la manipolazione e miscelazione del prodotto si devono indossare dispositivi di protezione individuale composti da maschere antipolvere approvate (in alternativa un respiratore monouso a mezza maschera conforme allo standard europeo EN149 oppure un respiratore riutilizzabile, conforme allo standard europeo EN 140 con filtro EN 143), guanti e occhiali di sicurezza.

Lavarsi le mani e la cute esposta con acqua e sapone immediatamente dopo l'uso.

Se compaiono sintomi quali eruzione cutanea o persistente irritazione agli occhi dopo l'esposizione, consultare immediatamente il medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:

Suini

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita.

Studi di laboratorio nei cani e nei ratti non hanno evidenziato l'esistenza di effetti riproduttivi, fetotossici o teratogeni per lincomicina e spectinomina.

La lincomicina viene escreta con il latte.

Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Ovodeposizione:

Polli

Non usare in uccelli in ovodeposizione.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

In generale, la miscelazione con altri medicinali deve essere evitata.

La combinazione di lincosamidi e macrolidi è antagonista, a causa del legame competitivo ai loro siti target. La combinazione con anestetici può portare ad un possibile blocco neuromuscolare.

Non somministrare con caolino o pectine in quanto alterano l'assorbimento della lincomicina. Se è necessaria la somministrazione concomitante, rispettare un intervallo di due ore tra le due somministrazioni.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

In caso di sovradosaggio nei suini, si può osservare un cambiamento nella consistenza delle feci (feci molli e/o diarrea).

In polli trattati diverse volte alla dose raccomandata, è stato osservato ingrossamento del cieco e contenuto anormale nel cieco stesso. Il trattamento è sintomatico.

In caso di sovradosaggio accidentale, il trattamento deve essere interrotto e ripreso alla dose raccomandata.

Incompatibilità:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Chiedere al tuo medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare in fase nazionale

15. ALTRE INFORMAZIONI

Proprietà farmacodinamiche

La lincomicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi prodotto dallo *Streptomyces lincolnensis* che inibisce la sintesi proteica. La lincomicina si lega alla sub-unità 50S del ribosoma batterico vicina al centro di trasferimento peptidico ed interferisce con il processo di allungamento della catena peptidica inibendo la formazione della sub-unità 50S e stimolando la dissociazione ribosomiale peptidil-tRNA. La lincomicina è attiva nei confronti dei batteri Gram-positivi, alcuni batteri Gram-negativi anaerobi (come *Brachyspira hyodysenteriae*) e micoplasmi. Ha una leggera se non nessuna attività contro i batteri Gram-negativi come *Escherichia coli*.

Mentre i lincosamidi sono generalmente considerati agenti batteriostatici, l'attività dipende dalla sensibilità dell'organismo e dalla concentrazione dell'antibiotico. La lincomicina può essere battericida o batteriostatica.

La resistenza alla lincomicina è spesso conferita da fattori che risiedono nei plasmidi (geni *erm*) che codificano per metilasi modificando il sito di legame ribosomiale e che spesso conducono alla resistenza crociata con altri antimicrobici del gruppo MLSb. Tuttavia, il meccanismo più diffuso in *B. hyodysenteriae* e nei micoplasmi è l'alterazione del sito di legame attraverso eventi di mutazione (resistenza cromosomica).

È stata anche descritta la resistenza alla lincomicina mediata da pompe di efflusso, o dalla inattivazione con enzimi. C'è spesso completa resistenza crociata tra lincomicina e clindamicina.

La resistenza alla lincomicina può facilmente svilupparsi in *B. hyodysenteriae* e la maggior parte degli isolati studiati mostra ridotta sensibilità *in vitro*.

Spectinomicina

La spectinomicina è un antibiotico del gruppo degli aminociclitoli prodotto dallo *Streptomyces spectabilis*, ha attività batteriostatica ed è attivo contro *Mycoplasma* spp. e contro alcuni batteri Gram-negativi come *E. coli*.

Il meccanismo con cui la spectinomicina somministrata per via orale agisce sui patogeni a livello sistemico malgrado uno scarso assorbimento non è pienamente chiarito, e potrebbe basarsi in parte sugli effetti indiretti della flora intestinale, o sugli effetti del(i) metabolita(i).

La mutazione cromosomica *one-step* che comporta un'alta resistenza alla spectinomicina, si sviluppa in molti batteri enterici (come *E. coli*). La resistenza mediata da plasmide è meno comune. Ceppi con resistenza cromosomica non mostrano resistenza crociata con aminoglicosidi.

In *E. coli* e *Salmonella* spp. la distribuzione delle MIC sembra essere bimodale, con un numero significativo di ceppi che mostrano valori elevati; questo potrebbe in parte corrispondere ad una naturale (intrinseca) resistenza.

Studi *in vitro* nonché dati di efficacia clinica dimostrano che la combinazione lincomicina-spectinomicina è attiva contro *Lawsonia intracellularis*.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *Lawsonia intracellularis* è difficile da testare *in vitro*, e sono carenti i dati sulla resistenza nella specie di riferimento.

Informazioni farmacocinetiche

Lincomicina

Nei suini la lincomicina viene rapidamente assorbita a seguito di somministrazione orale. Una singola somministrazione orale di lincomicina cloridrato, alle dosi di circa 22, 55 e 100 mg/Kg di peso corporeo nei suini, ha come conseguenza livelli sierici di lincomicina dose-correlati, rilevati per 24-36 ore dopo la somministrazione.

Il picco dei livelli sierici è stato osservato dopo 4 ore dalla somministrazione.

Risultati simili sono stati osservati a seguito di singole dosi orali di 4,4 e 11,0 mg/Kg di peso corporeo nei suini. I livelli erano rilevabili per 12 fino a 16 ore, con picchi di concentrazione che si verificavano dopo 4

ore dalla somministrazione. Una singola dose orale di 10 mg/Kg di peso corporeo è stata somministrata ai suini per determinare la biodisponibilità. L'assorbimento orale della lincomicina è risultato essere del 53% $\pm$ 19%.

La somministrazione ripetuta nei suini con dosi orali giornaliere di 22 mg di lincomicina/kg di peso corporeo per tre giorni non ha indicato nessun accumulo di lincomicina nella specie, senza livelli sierici di antibiotici rilevabili a 24 ore dalla somministrazione.

Gli studi di farmacocinetica sulla lincomicina nei suini mostrano che lincomicina è biodisponibile quando somministrata per via endovenosa, intramuscolare o per via orale. L'emivita di eliminazione media di tutte le vie di somministrazione è pari a 2,82 ore nei suini.

Nei polli trattati con “*Nome del prodotto (da completare in fase nazionale)*” nell'acqua da bere alla dose target di 50 mg/Kg di peso corporeo come attività totale (ad un rapporto 1:2 lincomicina: spectinomicina) per sette giorni consecutivi, la C_{max} è stata calcolata come 0,0631 mg/ml. La somministrazione di acqua medicata. La C_{max} è raggiunta 4 ore dopo l'introduzione dell'acqua medicata.

Spectinomicina

Studi condotti in diverse specie animali hanno dimostrato che la spectinomicina subisce un limitato assorbimento da parte dell'intestino (meno del 4-7%) dopo somministrazione orale. La spectinomicina mostra scarsa tendenza al legame con le proteine ed è scarsamente liposolubile.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.