

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
Belgique	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Lincocin 40%	Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins, poulets	Orale (dans l'eau de boisson)
Danemark	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lincocin Vet	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins	Orale
France	Zoetis France 10 rue Raymond David 92240 Malakoff France	LINCOCINE POUDRE SOLUBLE	Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins, poulets	Orale
Allemagne	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Albionic Pulver 400 mg/g zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Lincomycine hydrochloride	470,6 mg lincomycin HCl/g (corresponding to 400 mg lincomycin/g)	Poudre pour solution buvable	Porcins	Orale
Hongrie	Zoetis Hungary Kft. Budapest, Alkotás u. 53., 1123 Hungary	Lincocin 400 mg/g por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins, poulets	Dans l'eau de boisson
Irlande	Zoetis Belgium S.A 2 nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park Loughlinstown Co. Dublin Ireland	Lincocin Soluble Powder	Lincomycine hydrochloride	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins	Orale (dans l'eau de boisson)
Pologne	Zoetis Polska Sp. z o.o. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Lincocin 40% 400 mg/g proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń i kur	Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins, poulets	Dans l'eau de boisson

Etats membres EU/EEA	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme Pharmaceutique	Espèce animale	Voie d'administration
Royaume-Uni	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London EC4A 3AE United Kingdom	Lincocin Soluble Powder 400 mg/g Powder for Oral Solution	Lincomycine	400 mg/g	Poudre pour solution orale	Porcins	Dans l'eau de boisson

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 Lincocin et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

Lincocin est une poudre pour solution orale contenant 400 mg de lincomycine par gramme de produit. Son principe actif, la lincomycine, est un antibiotique de la famille des lincosamides produit par *Streptomyces lincolnensis*. La lincomycine est bactériostatique et agit principalement contre les bactéries à Gram positif (tant les aérobies que les anaérobies), les bactéries anaérobies à Gram négatif et les mycoplasmes.

En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres (UE/EEE) en ce qui concerne les informations sur le produit de Lincocin et noms associés (ci-après «Lincocin»), la Commission européenne a notifié à l'Agence européenne des médicaments le 5 juillet 2016 une saisine au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE, afin de résoudre les divergences entre les informations sur le produit dans l'ensemble de l'Union européenne.

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

Porcs

Les porcs étaient déjà autorisés en tant qu'espèce cible pour tous les produits concernés par la présente procédure de saisine. En ce qui concerne l'indication dans le traitement et la métaphylaxie de la dysenterie porcine due à *Brachyspira hyodysenteriae* et/ou à d'autres bactéries sensibles à la lincomycine, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données relatives aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) collectées au cours de plusieurs études (y compris des études exclusives récentes réalisées en 2016) et essais cliniques, ainsi que des données issues d'études trouvées dans la littérature scientifique. En ce qui concerne les données de sensibilité *in vitro*, malgré l'absence d'une méthodologie standardisée pour la détermination des CMI relatives aux antibiotiques agissant contre *B. hyodysenteriae*, il est apparu clairement que la majorité des isolats n'appartiennent pas à la population de type sauvage apparente. Bien que les données cliniques fournies aient indiqué que Lincocin est efficace pour le traitement de la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae*, les études en question ont été réalisées entre 1977 et 1993 et les CMI des isolats n'ont pas été déterminées dans la majorité des études cliniques soumises. Par conséquent, le taux élevé de résistance *in vitro* de *B. hyodysenteriae* constitue une incertitude majeure concernant l'efficacité clinique de Lincocin. En outre, lors d'une récente procédure de saisine au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour tous les médicaments vétérinaires contenant une association de lincomycine et de spectinomycine pour une administration par voie orale aux porcs ou aux volailles (EMA/V/A/110)¹, le CVMP a conclu que les indications relatives au

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

traitement de la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* n'étaient pas suffisamment étayées et devaient être supprimées des informations sur le produit. Les conclusions de la procédure de saisine susmentionnée (EMA/V/A/110) pouvant être extrapolées à la présente procédure, le CVMP a conclu que lesdites indications doivent également être supprimées des informations sur le produit relatives à Lincocin.

Pour appuyer l'indication pour le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité *in vitro*, notamment une étude exclusive récente, ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Il convient de noter qu'en l'absence de procédure standardisée pour la détermination des CMI des agents antimicrobiens contre les mycoplasmes et de concentration critique, la comparaison des résultats des différentes études s'est avérée difficile. Néanmoins, à partir des données soumises relatives aux CMI, notamment l'étude réalisée en 2016 par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, il est possible de conclure que le profil de sensibilité de *M. hyopneumoniae* à la lincomycine n'a pas connu de changement significatif au cours des 20 à 25 dernières années.

En ce qui concerne les données cliniques, plusieurs des études soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ont été réalisées avec une formulation de lincomycine administrée dans l'alimentation. Deux études ont examiné la bioéquivalence entre la poudre soluble et le prémélange, mais n'ont pas été en mesure de la démontrer de façon formelle. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques étant supérieurs lors de l'administration de la poudre soluble et comme il est généralement reconnu que les poudres solubles sont susceptibles d'entraîner une meilleure biodisponibilité du principe actif que les formulations administrées dans l'alimentation, le CVMP a admis que les résultats cliniques relatifs au prémélange peuvent être extrapolés à la poudre soluble. L'Agence a estimé que certaines des études dans lesquelles la lincomycine a été administrée dans l'alimentation sont parvenues à démontrer un effet thérapeutique et/ou métaphylactique de la lincomycine contre la pneumonie enzootique. Les doses utilisées dans le cadre de ces études étaient en adéquation avec la dose proposée de 10 mg/kg de poids corporel. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également soumis des données supplémentaires issues d'une étude sur l'efficacité de la lincomycine sous la forme de poudre soluble, administrée dans l'eau de boisson à des porcs élevés dans une exploitation agricole connue pour ses antécédents de pneumonie enzootique. Globalement, étant donné la portée de la procédure, le CVMP a estimé que l'indication «traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*» était dûment justifiée.

En outre, le CVMP a estimé que les mises en garde suivantes devaient être ajoutées à la rubrique 4.4 «Mises en garde particulières à chaque espèce cible» du résumé des caractéristiques du produit (RCP):

«En raison de contraintes techniques, la sensibilité de *Mycoplasma hyopneumoniae* aux agents antimicrobiens est difficile à tester *in vitro*. En outre, les concentrations critiques pour *M. hyopneumoniae* et *C. perfringens* n'ont pu être établies. Dans la mesure du possible, le traitement devrait être basé sur les informations épidémiologiques locales (de la région, de l'exploitation agricole concernée) relatives à la réponse de la pneumonie enzootique/l'entérite nécrotique au traitement par lincomycine.»

La posologie pour l'indication n'a pas été modifiée et est toujours fixée à 10 mg de lincomycine/kg de poids corporel une fois par jour pendant 21 jours consécutifs. La rubrique 4.9 «Posologie et voie d'administration» du RPC a néanmoins été modifiée, principalement par souci de clarté.

En ce qui concerne le temps d'attente, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a soumis une étude satisfaisante de déplétion des résidus menée sur des porcs. Le nombre d'animaux (18 mâles castrés et 18 femelles) compris dans l'étude et leur poids (36,5 à 71 kg) étaient

appropriés. Il a été estimé la posologie utilisée (approximativement 10 mg de lincomycine/kg de poids corporel/jour administrés dans l'eau de boisson) comme représentative de la quantité maximale de lincomycine recommandée pour le produit. Les points d'abattage (0 heure après 3 jours d'administration du médicament et 0, 6, 12 et 24 heures après 21 jours d'administration du médicament) ont été correctement distribués afin d'appuyer la proposition de fixer le temps d'attente à zéro jour. La description et la validation de la méthode analytique CG/SM ont été jugées acceptables.

À partir des résultats de l'étude et des calculs effectués par le CVMP, il a été conclu qu'un temps d'attente de zéro jour pour la viande et les abats porcins pouvait présenter un risque pour les consommateurs, étant donné que le premier point temps pour lequel l'ensemble des échantillons étaient inférieurs à leurs limites maximales de résidus (LMR) respectives était à 12 heures. Un temps d'attente d'un jour a donc été recommandé pour la viande et les abats porcins, car celui-ci permet une marge de sécurité suffisante.

Poulets

Les poulets ont été autorisés en tant qu'espèce cible en Belgique, en France, en Hongrie et en Pologne.

Pour appuyer l'indication harmonisée proposée dans le traitement et la métaphylaxie de l'entérite nécrotique due à *Clostridium perfringens*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données relatives à la sensibilité *in vitro*, notamment une étude exclusive récente réalisée en 2016, des études cliniques ainsi que des données disponibles issues de la littérature scientifique.

Les données *in vitro* issues de la littérature publiée et de l'étude réalisée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ont indiqué que la distribution des CMI pour la lincomycine était large et non unimodale. Par exemple, les résultats de l'étude réalisée en 2016 par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché incluant 92 isolats européens a montré un intervalle des CMI allant de 0,5 µg/ml à > 256 µg/ml et une distribution trimodale des CMI obtenues pour la lincomycine contre *C. perfringens* (pics à 1 µg/ml, 8 µg/ml et > 256 µg/ml), avec la majorité des isolats n'appartenant pas à la population de type sauvage. Ce qui précède est similaire à ce qui a pu être observé dans la plupart des études réalisées auparavant. Il a été conclu que le profil de sensibilité de *C. perfringens* à la lincomycine n'a pas connu de changement significatif au cours des 25 dernières années. Cependant, il n'a pas été prouvé de manière définitive que les souches de *C. perfringens* présentant des CMI élevées pour la lincomycine peuvent être considérées comme résistantes cliniquement. En effet, bien qu'ils soient issus d'un modèle d'infection subclinique, il existait des éléments de preuve selon lesquelles les valeurs CMI supérieures à celles de la population de type sauvage apparente ne reflètent pas nécessairement un manque d'efficacité clinique de la lincomycine (Lanckriet *et al.*, 2010)². Il est possible que les concentrations intestinales locales de lincomycine excèdent les CMI des isolats n'appartenant pas au type sauvage.

Une étude de titration de dose réalisée dans des conditions naturelles simulées a examiné l'effet thérapeutique sur l'entérite nécrotique de différents taux de lincomycine administrés à des poulets dans leur eau de boisson. D'après les calculs effectués, une concentration de 16,9 mg/l était la dose minimale permettant d'atteindre l'effet maximal, laquelle correspond à une dose de 3,9 mg/kg de poids corporel. Cette dose de 3,9 mg/kg de poids corporel a été examinée dans deux autres essais avec des objectifs similaires dans des conditions naturelles simulées. Ces deux études comprenaient 1116 oiseaux divisés en groupes de traitement et de contrôle négatif. Dans les deux études, des différences significatives ont été observées entre les taux de mortalité des oiseaux traités avec de la lincomycine (0 % et 0,7 % respectivement) et ceux servant de

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

contrôle négatif (14 % et 7,5 % respectivement). Bien que les études aient été réalisées aux États-Unis dans les années 80 et que les CMI des isolats responsables de l'entérite nécrotique dans deux des études ne soient pas connues, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a déterminé les CMI des isolats *C. perfringens* obtenus sur des poulets aux États-Unis dans les années 90. Comparées aux isolats européens plus récents (2011 à 2016), les distributions des CMI sont similaires; elles sont trimodales avec des pics qui varient au maximum selon une double dilution. Ainsi, ces données ont été considérées comme appuyant l'extrapolation des résultats des études susmentionnées réalisées aux États-Unis dans les années 80 à la situation actuelle de l'Union européenne.

En conclusion, étant donné que le profil de sensibilité de *C. perfringens* à la lincomycine n'a pas connu de changement significatif au cours des 25 dernières années, en l'absence d'une corrélation définitive entre les CMI et l'efficacité clinique et dans le contexte de la procédure, le CVMP a estimé que l'indication est correctement justifiée et que les poulets peuvent toujours être considérés comme une espèce cible.

Pour les poulets, la dose actuellement autorisée et la proposition d'harmonisation était l'administration de 3 à 6 mg de lincomycine par kilogramme de poids corporel par jour pendant sept jours consécutifs. Bien que la dose susmentionnée semblait conforme à la posologie évaluée dans le cadre des études fournies, la plage de dose deux fois supérieure et non accompagnée d'explications, pour l'utilisateur final, sur le moment auquel administrer le produit en optant pour la dose maximale ou la dose minimale de la plage proposée a été considérée comme ambiguë. L'administration d'une dose unique (optimale) a été jugée préférable. À partir des données disponibles et en tenant compte de la variabilité de la consommation d'eau et donc de la dose ingérée par les animaux traités, une dose de 5 mg de lincomycine par kilogramme de poids corporel à administrer pendant sept jours a été proposée. Cette dose excédait la dose minimale efficace (3,9 mg/kg) établie dans l'étude d'évaluation de dose et demeurait dans la plage testée dans le cadre des études de confirmation de dose et de tolérance chez l'animal de destination. Le CVMP reconnaît les difficultés qui peuvent être rencontrées pour déterminer une dose unique et convient que bien que celle-ci ait été sélectionnée de manière quelque peu arbitraire, la proposition d'une dose de 5 mg de lincomycine par kilogramme de poids corporel à administrer pendant sept jours est acceptable. Il semblerait que la dose minimale efficace soit d'environ 4 mg/kg de poids corporel et que la sélection de cette dose donnerait lieu à la marge thérapeutique la plus large possible. Cependant, étant donné la variabilité de l'ingestion du principe actif lors d'une administration dans l'eau de boisson et du bon profil de sécurité de la lincomycine, il a été estimé que l'administration d'une dose supérieure à la dose minimale efficace pouvait se justifier.

En outre, la formulation de la rubrique 4.9 «Posologie et voie d'administration» du RCP a été fortement modifiée par souci de clarté.

En ce qui concerne la détermination du temps d'attente, aucune étude de déplétion des résidus utilisant une méthode moderne de mesure (CLHP) n'a été réalisée chez des poulets avec Lincocin. Des études antérieures, utilisant des méthodes microbiologiques, sont disponibles et indiquent qu'un temps d'attente de zéro jour pourrait s'avérer approprié. Cependant, le CVMP a estimé que ces études ne satisfont pas aux normes actuelles.

Une étude de déplétion des résidus à jour portant sur une poudre soluble contenant une combinaison de lincomycine et de spectinomycine a été soumise. Dans cette étude, la dose de lincomycine administrée était environ trois à cinq fois supérieure à la dose recommandée pour Lincocin. Les niveaux de résidus dans les tissus ont été mesurés dans des échantillons composites issus de quatre oiseaux à zéro, deux et sept jours après la fin du traitement. Deux jours après la fin du traitement, les résidus dans le foie, les reins et les muscles étaient tous inférieurs aux LMR. Un échantillon composite de tissus musculaires sur trois contenait des résidus légèrement

supérieurs à la LMR (57 µg/kg contre 50 µg/kg). À partir du profil de déplétion observé, il a été démontré qu'un temps d'attente de cinq jours est approprié pour le produit combiné.

Le CVMP a noté qu'une étude de déplétion des résidus utilisant Lincocin seul (ou un produit bioéquivalent) aurait été préférable. Cependant, compte tenu du fait que la dose de lincomycine administrée dans le cadre de l'étude soumise était plusieurs fois supérieure à la dose recommandée pour Lincocin et que la durée du traitement était similaire, il a été estimé que les conclusions de l'étude disponible sont relativement prudentes, bien que la possibilité d'interactions pharmacocinétiques entre la lincomycine et la spectinomycine n'ait pas été abordée. Pour cette raison, l'étude susmentionnée pourrait être acceptée pour la détermination du temps d'attente pour la viande et les abats de poulets pour Lincocin.

Par conséquent, il a été estimé que le temps d'attente de cinq jours proposé peut être considéré comme sûr pour la posologie recommandée de 5 mg de lincomycine par kilogramme de poids corporel par jour pendant sept jours. En outre, des études plus anciennes réalisées avec Lincocin chez des poulets et pour lesquelles une méthode microbiologique a été utilisée pour mesurer les résidus viennent corroborer la sécurité pour les consommateurs d'un temps d'attente de cinq jours.

En ce qui concerne les poules pondeuses, aucune donnée n'est disponible pour déterminer un temps d'attente pour les œufs. Par conséquent, l'utilisation du produit ne devrait pas être autorisée pour les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Introduction

Cette évaluation du rapport bénéfice/risque est réalisée au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE. Dans la présente procédure, elle a pour objectif l'harmonisation au sein de l'UE des conditions d'autorisation de Lincocin et noms associés. La procédure de saisine permet l'harmonisation complète des informations sur le produit. Cette évaluation se concentre sur les questions relatives à l'harmonisation qui peuvent modifier le rapport bénéfice/risque.

Lincocin est une poudre pour solution orale contenant 400 mg de lincomycine par gramme de produit. Son principe actif, la lincomycine, est un antibiotique de la famille des lincosamides produit par *Streptomyces lincolnensis*. La lincomycine est bactériostatique et agit principalement contre les bactéries à Gram positif (tant les aérobies que les anaérobies), les bactéries anaérobies à Gram négatif et les mycoplasmes.

Évaluation des bénéfices

Les données fournies viennent soutenir les indications suivantes pour Lincocin et noms associés:

Porcs:

Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Poulets:

Traitement et métaphylaxie de l'entérite nécrotique due à *Clostridium perfringens*.

Porcs

Pour appuyer l'indication pour le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni des données relatives à la sensibilité *in vitro*, notamment une étude exclusive récente, ainsi que des données cliniques, notamment des études de terrain.

Malgré l'absence de procédures standardisées pour la détermination des CMI des agents antimicrobiens contre les mycoplasmes et de concentrations critiques et à partir des données relatives aux CMI soumises, le CVMP est parvenu à la conclusion que le profil de sensibilité de *M. hyopneumoniae* à la lincomycine n'a pas connu de changement significatif au cours des 20 à 25 dernières années.

Les données cliniques fournies ont démontré l'efficacité de Lincocin dans le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *M. hyopneumoniae* en cas d'administration de 10 mg de lincomycine par kg de poids corporel pendant 21 jours consécutifs.

Par conséquent, le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation de Lincocin contre la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* est considéré comme défavorable en raison du développement d'une résistance acquise et d'une grande incertitude en ce qui concerne l'efficacité *in vivo*. L'indication relative au traitement contre la dysenterie porcine due à *B. hyodysenteriae* ne pouvait plus être maintenue et a donc été supprimée.

Poulets

Pour appuyer l'indication harmonisée proposée pour le traitement et la métaphylaxie de l'entérite nécrotique due à *Clostridium perfringens*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données relatives à la sensibilité *in vitro*, notamment une étude exclusive récente réalisée en 2016, des études cliniques ainsi que des données issues de la littérature scientifique.

Les données *in vitro* issues de la littérature publiée et de l'étude réalisée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ont indiqué que la distribution des CMI pour la lincomycine était large et non unimodale. Il a été conclu que le profil de sensibilité de *C. perfringens* à la lincomycine n'a pas connu de changement significatif au cours des 25 dernières années. Cependant, il n'a pas été prouvé de manière définitive que les souches de *C. perfringens* présentant des CMI élevées pour la lincomycine peuvent être considérées comme résistantes cliniquement.

Les données cliniques fournies ont démontré l'efficacité de Lincocin dans le traitement et la métaphylaxie de l'entérite nécrotique due à *C. perfringens* en cas d'administration d'une dose de 5 mg de lincomycine par kilogramme de poids corporel pendant sept jours consécutifs.

Analyse 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 l'animal de destination et de la sécurité des utilisateurs n'a pas présenté de nouveaux problèmes. Les mises en gardes et précautions harmonisées proposées dans les informations sur le produit ont été considérées comme appropriées pour assurer la sécurité des utilisateurs du produit.

Étant donné les résultats de l'étude de déplétion des résidus soumise et les calculs effectués par le CVMP, un temps d'attente d'un jour a été recommandé.

Sur la base de la documentation soumise, le temps d'attente proposé de cinq jours pour la viande et les abats de poulets a été considéré comme sûr pour les consommateurs. Aucune donnée n'étant disponible pour la détermination d'un temps d'attente pour les poules pondeuses, l'utilisation du produit ne devrait pas être autorisée chez les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

Le risque potentiel pour l'environnement n'a pas été examiné dans le cadre de la présente procédure. Cependant, étant donné que la posologie et les indications n'ont pas été étendues, l'exposition de l'environnement au principe actif n'a pas connu d'augmentation.

Les risques associés à l'utilisation de Lincocin et noms associés sont ceux généralement attribués aux antimicrobiens utilisés chez les animaux producteurs d'aliments, c'est-à-dire le développement d'une résistance antimicrobienne au sein de la population de bactéries cibles, l'augmentation de la prévalence des bactéries résistantes/des facteurs de résistance, etc.

Bien que ces risques n'aient pas été explicitement évalués, la possibilité d'une incidence sur la santé humaine en raison de la résistance croisée à la clindamycine et à d'autres substances de la famille des macrolides, lincosamides et streptogramines est bien réelle. Les bactéries humaines et animales possèdent les mêmes déterminants de résistance. La résistance peut être une préoccupation directe lorsqu'elle concerne des agents pathogènes zoonotiques tels que *Campylobacter* et *Enterococcus* ou peut être transférée horizontalement aux agents pathogènes humains par des éléments génétiques mobiles. Les antimicrobiens macrolides, lincosamides et streptogramines sont classés par l'OMS (2017)³ comme étant d'une importance cruciale pour le traitement de certaines infections zoonotiques chez l'homme (telles que les infections par *Campylobacter*).

Mesures de gestion ou d'atténuation 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 en général, est limité grâce à :

- la restriction des indications à celles qui sont justifiées de manière adéquate par des données d'efficacité;
- 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 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» du RCP.
- Le RPC révisé et harmonisé relatif à Lincocin contient les renseignements nécessaires pour garantir la sécurité et l'utilisation effective du produit.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

L'efficacité de Lincocin a été démontrée dans le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique porcine due à *M. hyopneumoniae*.

L'efficacité de Lincocin a également été démontrée dans le traitement et la métaphylaxie de l'entérite nécrotique du poulet due à *C. perfringens*.

Les risques pour les utilisateurs ont été jugés faibles et des renseignements appropriés sont fournis dans les informations sur le produit pour garantir la sécurité de l'utilisateur.

Des temps d'attente satisfaisants ont été fixés pour assurer la sécurité des consommateurs.

Sur la base des motifs de la saisine et des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque du produit demeure positif pour une utilisation chez les porcs et les poulets, sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit.

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

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

Considérant ce qui suit:

- la saisine visait à 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 le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et a tenu compte de toutes les données présentées;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Lincocin 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 Annex III

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Lincocin 400 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active :

Lincomycine 400 mg/g

(sous forme de chlorhydrate)

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour administration dans l'eau de boisson.

Poudre blanche à blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Porcins et poulets.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les porcins :

Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*.

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

Chez les poulets :

Traitement et métaphylaxie de l'entérite nécrotique due à *Clostridium perfringens*.

La présence de la maladie dans le lot doit être confirmée avant l'utilisation du médicament.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer le produit, ni permettre l'accès à l'eau contenant de la lincomycine aux lapins, hamsters, cochons d'inde, chinchillas, chevaux ou ruminants car cela peut provoquer des troubles gastro-intestinaux sévères.

Ne pas utiliser en cas de résistance connue aux lincosamides.

Ne pas utiliser en cas de troubles de la fonction hépatique.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

La consommation d'eau médicamenteuse peut être modifiée selon la gravité de la maladie. En cas de consommation insuffisante d'eau, les porcins doivent être traités par voie parentérale.

La sensibilité de *Mycoplasma hyopneumoniae* aux agents antimicrobiens est difficile à tester *in vitro* à cause des contraintes techniques. De plus, il y a un manque de données sur les breakpoints cliniques pour *M. hyopneumoniae* et *C. perfringens*. Lorsque cela est possible, le traitement doit être basé sur

les informations épidémiologiques locales (au niveau régional ou de l'élevage) concernant l'efficacité de la lincomycine dans le traitement de la pneumonie enzootique / entérite nécrotique.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Le médicament vétérinaire doit de préférence être utilisé sur la base de l'identification des pathogènes cibles, et sur des tests de sensibilité des bactéries isolées chez l'animal. Cependant, voir également la rubrique 4.4.

L'utilisation du produit doit prendre en considération les politiques officielles, nationales et locales concernant l'antibiothérapie.

Une utilisation du médicament en dehors des recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit, peut accroître la prévalence de bactéries résistantes à la lincomycine et réduire l'efficacité du traitement avec d'autres lincosamides, des macrolides et des streptogramines B en raison du risque de résistance croisée.

Une utilisation répétée ou prolongée devrait être évitée en améliorant la gestion de l'élevage et les mesures d'hygiène.

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

Ce produit contient de la lincomycine et du lactose monohydraté, qui peuvent tous deux causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la lincomycine ou à tout autre lincosamide, ou au lactose monohydraté, doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Prendre des mesures pour éviter la formation de poussières et leur inhalation.

Eviter le contact avec la peau et les yeux.

Porter un équipement de protection fait d'un masque anti-poussière approprié (soit un demi-masque filtrant conforme à la norme européenne EN149 ou bien d'un masque respiratoire non jetable conforme à la norme européenne EN140 avec filtre EN143), de gants et de lunettes de sécurité lors de la manipulation et du mélange du produit. Si vous développez des symptômes suite à une exposition au médicament, consulter un médecin et lui montrer cette mise en garde.

En cas d'exposition accidentelle de la peau, des yeux ou des muqueuses, rincer immédiatement et abondamment la zone affectée avec de l'eau. Si des symptômes tels qu'une irritation cutanée ou une irritation oculaire persistante apparaissent après exposition, consulter un médecin immédiatement et lui montrer la notice ou l'étiquetage.

Se laver les mains et la peau contaminée avec du savon et de l'eau immédiatement après utilisation. Ne pas manger, boire ou fumer pendant l'utilisation du produit.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de rares cas, des porcs recevant de l'eau médicamenteuse avec de la lincomycine peuvent développer des diarrhées / selles molles et /ou une légère inflammation de l'anus dans les 2 jours suivant le début du traitement. Dans de rares cas, des porcs peuvent montrer un rougissement de la peau et une légère irritabilité. Ces symptômes disparaissent généralement spontanément en 5 à 8 jours sans interruption du traitement avec la lincomycine. Des réactions allergiques / d'hypersensibilité peuvent apparaître dans de rares cas.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

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

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

Les études de laboratoire sur des rats n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, bien qu'une foetotoxicité ait été reportée. L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation, lactation ou ponte chez les espèces cibles. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire responsable.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Il se peut qu'un antagonisme existe entre la lincomycine et les macrolides tels que l'érythromycine et d'autres antibiotiques bactéricides ; l'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée à cause d'une compétition au niveau de la liaison à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien.

La biodisponibilité de la lincomycine peut diminuer en présence d'antiacides gastriques, de charbon actif, de pectine ou de kaolin.

La lincomycine peut potentialiser les effets neuromusculaires de produits anesthésiants et myorelaxants.

4.9 Posologie et voie d'administration

Pour administration dans l'eau de boisson.

Conseils pour le dosage et doses recommandées :

Afin de garantir une posologie correcte, le poids vif doit être déterminé le plus précisément possible pour éviter un sous-dosage.

La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état physiologique et clinique des animaux.

Afin d'obtenir la posologie correcte, la concentration en lincomycine doit être ajustée en conséquence.

La consommation d'eau doit être surveillée fréquemment.

L'eau médicamenteuse doit être la seule source d'eau de boisson pour les animaux pendant toute la durée de traitement.

Après la fin de la période de traitement, le système d'approvisionnement en eau doit être nettoyé correctement pour éviter la consommation de doses sous-thérapeutiques de la substance active.

Posologie

Porcins

Pneumonie enzootique : 10 mg de lincomycine par kg de poids vif (soit 25 mg de produit par kg de poids vif) pendant 21 jours consécutifs.

Poulets

Entérite nécrotique : 5mg de lincomycine par kg de poids vif (soit 12,5 mg de produit par kg de poids vif) pendant 7 jours consécutifs.

La concentration à utiliser dépend du poids vif et de la consommation d'eau des animaux et peut être calculée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Dosage (mg de produit par kg de poids vif par jour)} \times \text{Poids vif moyen (Kg) des animaux à traiter}}{\text{Consommation moyenne d'eau par jour (litre/animal)}} = \dots \text{mg de produit par litre d'eau de boisson}$$

Il est recommandé d'employer un matériel de pesée correctement calibré en cas d'utilisation partielle des pots. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de manière à ce que toute l'eau médicamenteuse soit consommée en 24 heures. L'eau de boisson médicamenteuse doit être préparée et renouvelée toutes les 24 heures. Les animaux ne doivent pas avoir accès à des sources d'eau autres que l'eau médicamenteuse.

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

Une dose supérieure à 10 mg de lincomycine par kg de poids vif peut provoquer de la diarrhée et des selles molles chez les porcs.

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

Il n'y a pas de traitement spécifique, le traitement doit être symptomatique.

4.11 Temps d'attente

Porcs :

Viande et abats : 1 jour.

Poulets :

Viande et abats : 5 jours.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antibactérien à usage systémique, Lincosamides.

Code ATC-vet : QJ01FF02.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La lincomycine est un antibiotique de la famille des lincosamides, dérivé de *Streptomyces lincolnensis* qui inhibe la synthèse des protéines. La lincomycine se lie à la sous-unité 50S du ribosome bactérien à proximité du centre de transfert peptidique et interfère avec le processus d'allongement de la chaîne peptidique en provoquant une dissociation prématurée du peptidyl-ARNt du ribosome.

La lincomycine est active contre certaines bactéries gram-positif (*Clostridium perfringens*) et mycoplasmes (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

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

La résistance à la lincomycine est fréquemment conférée par des facteurs portés par des plasmides (gènes *erm*) codant pour des méthylases modifiant le site de liaison ribosomique et conduisant fréquemment à une résistance croisée à d'autres antimicrobiens du groupe macrolides, lincosamides et streptogramines. Cependant, le mécanisme le plus répandu pour les mycoplasmes est l'altération du site de liaison par des mutations (résistance chromosomique). La résistance à la lincomycine par les pompes d'efflux ou par inactivation d'enzymes a également été décrite. Il existe souvent une résistance croisée complète entre la lincomycine et la clindamycine.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez les porcs, la lincomycine est rapidement absorbée après administration orale. Une dose orale unique d'environ 22, 55 et 100 mg/kg poids vif 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 une dose orale unique de 4,4 et de 11,0 mg/kg de poids vif 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 vif a été administrée à des porcs pour déterminer la biodisponibilité. L'absorption orale de la lincomycine a été évaluée à 53% ± 19%.

Chez les porcs, l'administration orale répétée d'une dose de 22 mg de lincomycine /kg de poids vif pendant 3 jours n'a pas montré d'accumulation de lincomycine dans cette espèce, et aucune

concentration en antibiotique n'était détectable dans le sérum 24 heures après l'administration.

Traversant la barrière intestinale, la lincomycine est largement distribuée dans tous les tissus, en particulier les poumons et les cavités articulaires; le volume de distribution est d'environ 1 litre. La demi-vie d'élimination de la lincomycine est supérieure à 3 heures. Environ 50% de la lincomycine est métabolisée dans le foie. La lincomycine subit un cycle entérohépatique. La lincomycine est éliminée sous forme inchangée ou sous forme de divers métabolites dans la bile et l'urine. Des concentrations élevées de la forme active sont observées dans l'intestin.

Les poulets ont reçu du chlorhydrate de lincomycine dans l'eau de boisson à la dose d'environ 34 mg / litre (5,1-6,6 mg / kg de poids vif) pendant 7 jours. Les métabolites représentaient plus de 75% des résidus totaux dans le foie. La concentration en lincomycine non métabolisée a diminué avec une demi-vie légèrement plus rapide ($t_{1/2} = 5,8$ heures) que le résidu total. La lincomycine et un métabolite inconnu représentaient plus de 50% du résidu dans le muscle à zéro heure. Les excréta contenaient principalement de la lincomycine non métabolisée (60-85%) pendant le traitement.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités majeures

Ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 5 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : utiliser immédiatement.
Durée de conservation après dilution ou reconstitution conforme aux instructions : 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Pot polyéthylène haute densité (HDPE) blanc contenant 150g ou 1,5 kg de poudre pour utilisation dans l'eau de boisson avec un bouchon polyéthylène basse densité (LDPE).

Conditionnement :

Pot de 150 g

Pot de 1,5 kg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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 MARCHÉ

A compléter au niveau national

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

A compléter au niveau national

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Conditions de délivrance: Médicament vétérinaire soumis à prescription.

Conditions d'administration: Administration sous le contrôle ou la responsabilité directe d'un vétérinaire

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Pot de 150 g ou 1,5 kg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Lincocin 400 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson
Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque g contient 400 mg de lincomycine (sous forme de chlorhydrate)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour administration dans l'eau de boisson

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

150 g
1,5 kg

5. ESPÈCES 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 : 1 jour.

Poulets : Viande et abats : 5 jours.

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

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

Après ouverture : utiliser immédiatement.

Après dilution ou reconstitution conforme aux instructions : utiliser dans les 24 heures.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Aucune.

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

Elimination : lire la notice.

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ECHEANT
--

À usage vétérinaire.

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE 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 MARCHÉ
--

A compléter au niveau national

16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A compléter au niveau national

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

<Lot> {numéro}

B. NOTICE

NOTICE
Lincocin 400 mg/g Poudre pour administration dans l'eau de boisson

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

Lincocin 400 mg/g Poudre pour administration dans l'eau de boisson
Lincomycine

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

Chaque g contient :

Lincomycine (sous forme de chlorhydrate)..... 400 mg

Poudre blanche à blanchâtre.

4. INDICATION(S)

Chez les porcins :

Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*.

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

Chez les poulets :

Traitement et métaphylaxie de l'entérite nécrotique due à *Clostridium perfringens*.

La présence de la maladie dans le lot doit être confirmée avant l'utilisation du médicament.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer le produit, ni permettre l'accès à l'eau contenant de la lincomycine aux lapins, hamsters, cochons d'inde, chinchillas, chevaux ou ruminants car cela peut provoquer des troubles gastro-intestinaux sévères.

Ne pas utiliser en cas de résistance connue aux lincosamides.

Ne pas utiliser en cas de troubles de la fonction hépatique.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans de rares cas, des porcins recevant de l'eau médicamenteuse avec de la lincomycine peuvent développer des diarrhées / selles molles et /ou une légère inflammation de l'anus dans les 2 jours suivant le début du traitement. Dans de rares cas, des porcins peuvent montrer un rougissement de la

peau et une légère irritabilité. Ces symptômes disparaissent généralement spontanément en 5 à 8 jours sans interruption du traitement avec la lincomycine. Des réactions allergiques / d'hypersensibilité peuvent apparaître dans de rares cas.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

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

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, 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.

Conseils pour le dosage et doses recommandées :

Afin de garantir une posologie correcte, le poids vif doit être déterminé le plus précisément possible pour éviter un sous-dosage.

La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état physiologique et clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie correcte, la concentration en lincomycine doit être ajustée en conséquence.

La consommation d'eau doit être surveillée fréquemment.

L'eau médicamenteuse doit être la seule source d'eau de boisson pour les animaux pendant toute la durée de traitement.

Après la fin de la période de traitement, le système d'approvisionnement en eau doit être nettoyé correctement pour éviter la consommation de doses sous-thérapeutiques de la substance active.

Posologie

Porcins

Pneumonie enzootique : 10 mg de lincomycine par kg de poids vif (soit 25 mg de produit par kg de poids vif) pendant 21 jours consécutifs.

Poulets

Entérite nécrotique : 5mg de lincomycine par kg de poids vif (soit 12,5 mg de produit par kg de poids vif) pendant 7 jours consécutifs.

La concentration à utiliser dépend du poids vif et de la consommation d'eau des animaux et peut être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Dosage (mg de produit par kg de poids vif par jour)} \times \text{Poids vif moyen (Kg) des animaux à traiter} = \text{....mg de produit par litre d'eau de boisson}$$

Consommation moyenne d'eau par jour (litre/animal)

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Il est recommandé d'employer un matériel de pesée correctement calibré en cas d'utilisation partielle des pots. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de manière à ce que toute l'eau médicamenteuse soit consommée en 24 heures. L'eau de boisson médicamenteuse doit être préparée et renouvelée toutes les 24 heures. Les animaux ne doivent pas avoir accès à des sources d'eau autres que l'eau médicamenteuse.

10. TEMPS D'ATTENTE

Porcins :

Viande et abats : 1 jour.

Poulets :

Viande et abats : 5 jours.

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

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : utiliser immédiatement.

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

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières pour chaque espèce cible :

La consommation d'eau médicamenteuse peut être modifiée selon la gravité de la maladie. En cas de consommation insuffisante d'eau, les porcins doivent être traités par voie parentérale.

La sensibilité de *Mycoplasma hyopneumoniae* aux agents antimicrobiens est difficile à tester *in vitro* à cause des contraintes techniques. De plus, il y a un manque de données sur les breakpoints cliniques pour *M. hyopneumoniae* et *C. perfringens*. Lorsque cela est possible, le traitement doit être basé sur les informations épidémiologiques locales (au niveau régional ou de l'élevage) concernant l'efficacité de la lincomycine dans le traitement de la pneumonie enzootique / entérite nécrotique.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

Le médicament vétérinaire doit de préférence être utilisé sur la base de l'identification des pathogènes cibles, et sur des tests de sensibilité des bactéries isolées chez l'animal. Cependant, voir également la rubrique Précautions particulières pour chaque espèce cible.

L'utilisation du produit doit prendre en considération les politiques officielles, nationales et locales concernant l'antibiothérapie.

Une utilisation du médicament en dehors des recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit, peut augmenter accroître la prévalence de bactéries résistantes à la lincomycine et réduire l'efficacité du traitement avec d'autres lincosamides, des macrolides et des streptogramines B en raison du risque de résistance croisée.

Une utilisation répétée ou prolongée devrait être évitée en améliorant la gestion de l'élevage et les mesures d'hygiène.

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

Ce produit contient de la lincomycine et du lactose monohydraté, qui peuvent tous deux causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la lincomycine ou à tout autre lincosamide, ou au lactose monohydraté, doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Prendre des mesures pour éviter la formation de poussières et leur inhalation.

Eviter le contact avec la peau et les yeux.

Porter un équipement de protection fait d'un masque anti-poussière approprié (soit un demi-masque filtrant conforme à la norme européenne EN149 ou bien d'un masque respiratoire non jetable conforme à la norme européenne EN140 avec filtre EN143), de gants et de lunettes de sécurité lors de la manipulation et du mélange du produit. Si vous développez des symptômes suite à une exposition au médicament, consulter un médecin et lui montrer cette mise en garde.

En cas d'exposition accidentelle de la peau, des yeux ou des muqueuses, rincer immédiatement et abondamment la zone affectée avec de l'eau. Si des symptômes tels qu'une irritation cutanée ou une irritation oculaire persistante apparaissent après exposition, consulter un médecin immédiatement et lui montrer la notice ou l'étiquetage.

Se laver les mains et la peau contaminée avec du savon et de l'eau immédiatement après utilisation.

Ne pas manger, boire ou fumer pendant l'utilisation du produit.

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire sur des rats n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, bien qu'une foetotoxicité ait été reportée. L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation, lactation ou ponte chez les espèces cibles. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire responsable.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Il se peut qu'un antagonisme existe entre la lincomycine et les macrolides tels que l'érythromycine et d'autres antibiotiques bactéricides ; l'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée à cause d'une compétition au niveau de la liaison à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien.

La biodisponibilité de la lincomycine peut diminuer en présence d'antiacides gastriques, de charbon actif, de pectine ou de kaolin.

La lincomycine peut potentialiser les effets neuromusculaires de produits anesthésiants et myorelaxants.

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

Une dose supérieure à 10 mg de lincomycine par kg de poids vif peut provoquer de la diarrhée et des selles molles chez les porcins.

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

Il n'y a pas de traitement spécifique, le traitement doit être symptomatique.

Incompatibilités :

Ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec 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

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

14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUVEE

A compléter au niveau national

15. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Propriétés pharmacodynamiques

La lincomycine est un antibiotique de la famille des lincosamides dérivé de *Streptomyces lincolnensis* qui inhibe la synthèse des protéines. La lincomycine se lie à la sous-unité 50S du ribosome bactérien à proximité du centre de transfert peptidique et interfère avec le processus d'allongement de la chaîne peptidique en provoquant une dissociation prématurée du peptidyl-ARNt du ribosome.

La lincomycine est active contre certaines bactéries gram-positif (*Clostridium perfringens*) et mycoplasmes (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

Bien que les lincosamides soient généralement considérées comme des agents bactériostatiques, l'activité dépend de la sensibilité de l'organisme et de la concentration de l'antibiotique. La lincomycine peut être bactéricide ou bactériostatique.

La résistance à la lincomycine est fréquemment conférée par des facteurs portés par des plasmides (gènes *erm*) codant pour des méthylases modifiant le site de liaison ribosomique et conduisant fréquemment à une résistance croisée à d'autres antimicrobiens du groupe macrolides, lincosamides et streptogramines. Cependant, le mécanisme le plus répandu pour les mycoplasmes est l'altération du site de liaison par des mutations (résistance chromosomique). La résistance à la lincomycine par les pompes d'efflux ou par inactivation d'enzymes a également été décrite. Il existe souvent une résistance croisée complète entre la lincomycine et la clindamycine.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez les porcs, la lincomycine est rapidement absorbée après administration orale. Une dose orale unique d'environ 22, 55 et 100 mg/kg poids vif 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 une dose orale unique de 4,4 et de 11,0 mg/kg de poids vif 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 vif a été administrée à des porcs pour déterminer la biodisponibilité. L'absorption orale de la lincomycine a été évaluée à 53% ± 19%. Chez les porcs, l'administration orale répétée d'une dose de 22 mg de lincomycine /kg de poids vif pendant 3 jours n'a pas montré d'accumulation de lincomycine dans cette espèce, et aucune concentration en antibiotique n'était détectable dans le sérum 24 heures après l'administration.

Traversant la barrière intestinale, la lincomycine est largement distribuée dans tous les tissus, en particulier les poumons et les cavités articulaires; le volume de distribution est d'environ 1 litre. La demi-vie d'élimination de la lincomycine est supérieure à 3 heures. Environ 50% de la lincomycine est métabolisée dans le foie. La lincomycine subit un cycle entérohépatique. La lincomycine est éliminée sous forme inchangée ou sous forme de divers métabolites dans la bile et l'urine. Des concentrations élevées de la forme active sont observées dans l'intestin.

Les poulets ont reçu du chlorhydrate de lincomycine dans l'eau de boisson à la dose d'environ 34 mg / litre (5,1-6,6 mg / kg de poids vif) pendant 7 jours. Les métabolites représentaient plus de 75% des résidus totaux dans le foie. La concentration en lincomycine non métabolisée a diminué avec une demi-vie légèrement plus rapide ($t_{1/2}$ = 5,8 heures) que le résidu total. La lincomycine et un métabolite inconnu représentaient plus de 50% du résidu dans le muscle à zéro heure. Les excréta contenaient principalement de la lincomycine non métabolisée (60-85%) pendant le traitement.

Conditionnement:

Pot polyéthylène haute densité (HDPE) blanc contenant 150g ou 1,5 kg de poudre pour utilisation dans l'eau de boisson avec un bouchon polyéthylène basse densité (LDPE).

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.