Lincocin

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LINCOCIN 500 mg gélules
LINCOCIN 250 mg/5 ml sirop
LINCOCIN 300 mg – 600 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lincocin gélules :
Gélules de couleur bleu foncé (partie supérieure) et bleu clair (partie inférieure), remplies de poudre blanche et portant la mention « P&U 500 » sur les deux parties.
Une capsule contient 500 mg de lincomycine sous forme de chlorhydrate de lincomycine.

Lincocin sirop :
Sirop visqueux légèrement coloré, au goût de framboise.
Un ml de sirop contient 50 mg de lincomycine sous forme de chlorhydrate de lincomycine.

Lincocin solution injectable :
Solution incolore.
Un ml de solution injectable contient 300 mg de lincomycine sous forme de chlorhydrate de lincomycine.

Excipients à effet notoire :

LINCOCIN gélules
Les gélules contiennent du lactose (voir rubrique 4.4).

LINCOCIN sirop
Le sirop contient des parabènes : chaque ml contient 0,75 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,25 mg de parahydroxybenzoate de propyle (voir rubrique 4.4).
Le sirop contient également du saccharose (650 mg/ml) (voir rubrique 4.4).

LINCOCIN solution injectable
La solution injectable contient 9,45 mg de l'alcool benzylique par ml (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules
Sirop
Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La lincomycine est indiquée dans le traitement des infections graves provoquées par des germes aérobies à Gram positif, sensibles à la lincomycine, tels que les streptocoques, les pneumocoques et les staphylocoques, ou par des bactéries anaérobies sensibles :

1. Infections des voies respiratoires supérieures : sinusite chronique induite par des germes anaérobies.
   La lincomycine peut être utilisée dans certains cas d'otite moyenne chronique suppurante ou comme traitement d'appoint avec un antibiotique actif contre les organismes aérobies à Gram négatif. Les infections induites par *H. influenzae* ne constituent pas une indication (voir rubrique 5.1).

2. Infections des voies respiratoires inférieures telles qu'épisodes infectieux de bronchite chronique et de pneumonie.

3. Infections graves de la peau et des tissus mous induites par des germes sensibles, lorsque les pénicillines ne sont pas indiquées.

4. Infections osseuses et articulaires telles qu'ostéomyélite et arthrite septique.

5. Septicémie et endocardite.
   Certains cas sélectionnés de septicémie et/ou d'endocardite dus à des germes sensibles répondent bien à un traitement par lincomycine. Néanmoins, pour traiter ces infections, il faut souvent choisir des médicaments bactéricides.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose et le mode d'administration doivent être déterminés en fonction de la sévérité de l'infection, de l'état du patient et de la sensibilité du germe pathogène.
La lincomycine ne peut jamais être injectée non diluée sous forme de bolus IV mais elle doit être perfusée sur une période d'au moins 1 heure (voir rubrique « Méthodes de dilution et de perfusion »).

Posologie

Adultes

a. Voie orale
   500 mg 3 à 4 fois par jour, de préférence 1 à 2 heures avant ou après un repas. Les gélules doivent être avalées avec une quantité suffisante d'eau.

b. Administration intraveineuse (voir rubrique « Méthodes de dilution et de perfusion »)
   600 mg à 1 g, toutes les 8 à 12 heures.
   Ces doses peuvent être augmentées en fonction de la gravité de l'infection.
   Dans les situations mettant en danger la vie du patient, des doses intraveineuses allant jusqu'à 8 g par jour sont administrées.

Population pédiatrique

a. Voie orale
   30 à 60 mg/kg/jour, répartis en 3 à 4 prises égales, de préférence 1 à 2 heures avant ou après un repas. Les gélules doivent être avalées avec une quantité suffisante d'eau.

b. Administration intraveineuse
   En fonction de la gravité de l'infection, on peut administrer 10 à 20 mg/kg/jour, répartis conformément aux instructions figurant à la rubrique « Méthodes de dilution et de perfusion ».

LINCOCIN solution pour injection ne doit être utilisé chez les nouveau-nés que si cela s'avère nécessaire et s'il n'existe pas d'autres solutions.
LINCOCIN solution pour injection ne doit pas être utilisé pendant plus de 1 semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité

(voir rubrique 4.4).

POSOLOGIE EN CAS DE TROUBLE DE LA FONCTION RENALE ET/OU HEPATIQUE
Si un traitement par la lincomycine est nécessaire chez des patients atteints d'un trouble grave de la fonction rénale et/ou hépatique, la dose adéquate est de 25 à 30 % de la dose recommandée chez les patients dont les reins ou le foie fonctionnent normalement.

METHODES DE DILUTION ET DE PERFUSION
Les doses IV sont administrées sur base de 1 gramme de lincomycine dilué dans au moins 100 ml d'une solution adéquate (par exemple, chlorure de sodium à 0,9 % ou glucose à 5 %) et perfusées en l'espace d'au moins 1 heure.

Dose	Volume	Temps
600 mg	100 ml	1 h.
1 g	100 ml	1 h.
2 g	200 ml	2 h.
3 g	300 ml	3 h.
4 g	400 ml	4 h.

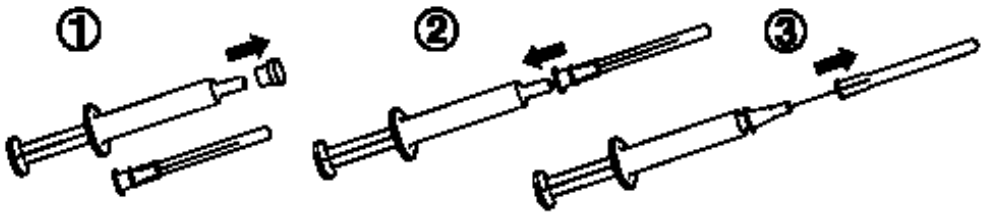
Ces doses peuvent être répétées aussi souvent qu'il est nécessaire, sans dépasser 8 grammes de lincomycine par jour.

N.B.
Des réactions cardiopulmonaires graves ont été observées lorsque la concentration et la vitesse d'administration recommandées ont été dépassées.

MODE D'EMPLOI DE LA SERINGUE A USAGE UNIQUE :

1. Enlever le capuchon de protection.
2. Fixer l'aiguille à la seringue.
3. Retirer le protège-aiguille.

La seringue est prête à l'emploi.



Jeter la seringue après l'emploi ; ne pas la réutiliser.

La lincomycine ne peut jamais être injectée non diluée sous forme de bolus IV mais elle doit être perfusée sur une période d'au moins 1 heure (voir rubrique 4.2 « Méthodes de dilution et de perfusion »).

Mode d'administration

Voie orale
Voie intraveineuse

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à la clindamycine.
- En cas de méningite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris des réactions anaphylactiques et des effets indésirables cutanés graves tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème polymorphe (EP) ont été rapportées chez les patients recevant un traitement par lincomycine. En cas de réaction anaphylactique ou de réaction cutanée sévère, la lincomycine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

La diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD) a été rapportée avec l'utilisation de presque tous les antibactériens, y compris la lincomycine, et sa sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite fatale. Un traitement antibactérien modifie la flore normale du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *C. difficile* qui produit des toxines A et B. Une DACD peut se manifester par une diarrhée légère et aqueuse mais peut également évoluer vers une diarrhée sévère et persistante, une leucocytose, une fièvre, des crampes abdominales sévères, et du mucus ou du sang dans les

selles. Faute de traitement, le patient peut développer une péritonite potentiellement fatale, un choc et un mégacôlon toxique. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

Une DACD peut être plus fréquente et plus sévère chez des personnes affaiblies ou âgées. Les souches de *C. difficile* hyperproductrices de toxines peuvent également être associées à une morbidité et une mortalité accrues.

La possibilité d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée étant donné que la DACD a été rapportée comme pouvant se produire dans les deux mois qui suivent l'administration d'antibactériens. Le diagnostic se fait, en général, sur base des symptômes cliniques mais peut également être confirmée par une endoscopie ou l'identification de *Clostridium difficile* et de ses toxines associées dans les selles (voir rubrique 4.8).

La lincomycine doit être prescrite avec prudence chez des patients avec des antécédents de maladies gastro-intestinales, en particulier de colite.

Excipients à effet notoire :
Le sirop contient des parabènes qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Le sirop contient également du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Le sirop contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les gélules contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Les gélules contiennent du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

La solution injectable contient de l'alcool benzylique (9,45 mg/ml) (voir rubrique 2).
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.
L'administration intraveineuse d'alcool benzylique, utilisé comme conservateur, a été associée à des effets indésirables graves et à des cas de décès dans la population pédiatrique, y compris chez les nouveau-nés. Ces effets indésirables se caractérisent par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, une respiration haletante, une insuffisance cardio-vasculaire et des anomalies hématologiques (syndrome haletant, « gasping syndrome »). Bien que les doses thérapeutiques normales de ce produit délivrent généralement des quantités d'alcool benzylique substantiellement plus faibles que celles rapportées en association avec le « gasping syndrome », la quantité minimale d'alcool benzylique engendrant une toxicité n'est pas connue. Les formulations contentant de l'alcool benzylique ne doivent être utilisées chez les nouveau-nés que si cela s'avère nécessaire et s'il n'existe pas d'autre solutions possibles.
Les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance peuvent être plus susceptibles de développer une toxicité. Les formulations contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées pendant plus de 1 semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité. Si l'utilisation d'une formulation contenant de l'alcool benzylique de lincomycine s'avère nécessaire, il est important de prendre en compte la charge métabolique quotidienne combinée d'alcool benzylique de toutes sources, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).
Les prématurés et les nourrissons de faible poids à la naissance sont plus susceptibles de développer une toxicité.
Les produits contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisés chez les nouveau-nés, prématurés ou non, sauf si cela est absolument nécessaire.

Compte tenu du fait que la lincomycine ne diffuse pas de manière adéquate dans le liquide céphalo-rachidien, ce médicament ne peut pas être utilisé pour le traitement de la méningite (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Un antagonisme entre la lincomycine et l'érythromycine ou les macrolides chimiquement apparentés a été démontré *in vitro*. Comme ce phénomène peut avoir une signification clinique, ces deux types de médicaments ne peuvent pas être utilisés simultanément.

Lors de traitements prolongés, il convient de contrôler la fonction hépatique et rénale.

L'utilisation de lincomycine peut entraîner la surprolifération de germes non sensibles, surtout des levures.

La lincomycine ne peut jamais être injectée non diluée sous forme de bolus IV, mais elle doit être perfusée sur une période d'au moins 1 heure (voir rubrique 4.2).

Il s'est avéré que la lincomycine possède des propriétés bloquantes neuromusculaires qui peuvent renforcer l'activité d'autres bloquants neuromusculaires. Chez les patients traités par ce type de médicaments, il convient donc d'utiliser la lincomycine avec prudence.

La lincomycine doit être administrée avec précaution aux patients hypersensibles.

Chez les patients atteints de troubles rénaux et/ou hépatiques graves, associés à des anomalies métaboliques sévères, la lincomycine doit être utilisée avec prudence : la dose doit être adaptée (voir rubrique 4.2). Pendant un traitement à doses élevées, les taux sanguins doivent être contrôlés parce que, chez ces patients, la demi-vie sérique peut être 2 à 3 fois plus longue.

Vu la possibilité de réactions sévères à la lincomycine chez les enfants allaités, il faut décider d'arrêter soit l'allaitement soit le traitement par le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'activité des bloquants neuromusculaires peut être renforcée (voir rubrique 4.4).

Lors de l'administration orale simultanée d'un mélange de kaolin et de pectine, l'absorption de la lincomycine est inhibée d'au moins 90 %. Ces mélanges doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 3 à 4 heures après l'administration de la lincomycine si l'on veut éviter cette interaction.
In vitro, l'existence d'un antagonisme entre la lincomycine, l'érythromycine et les macrolides chimiquement apparentés a été démontrée. Cette interaction pouvant être cliniquement significative, ces deux types de médicaments ne peuvent pas être administrés simultanément.

La lincomycine peut interférer avec les taux plasmatiques de phosphatases alcalines. Les valeurs obtenues peuvent être ainsi élevées de manière erronée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales n'indiquent pas de toxicité reproductive (voir rubrique 5.3).

Les données sur l'utilisation de la lincomycine chez les femmes enceintes sont limitées. Les enfants nés de 302 patientes traitées par la lincomycine à différents stades de la grossesse n'ont pas montré plus d'anomalies néonatales ni de retard de croissance par rapport à un groupe témoin et ce jusqu'à 7 ans après la naissance.

La lincomycine traverse la barrière placentaire chez l'humain et se traduit par des taux sériques de cordon correspondant à 25 % des taux sériques maternels. Il n'y a pas d'accumulation significative dans le liquide amniotique.

Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la lincomycine durant la grossesse sauf si le traitement est réellement nécessaire.

La mise en garde suivante ne s'applique qu'au LINCOCIN solution injectable : L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Vu la possibilité de réactions sévères à la lincomycine chez les enfants allaités, il faut décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement par le médicament, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère (voir rubrique 4.4).

LINCOCIN solution pour injection contient de l'alcool benzylique comme conservateur. L'alcool benzylique présent dans le sérum maternel est susceptible de passer dans le lait maternel humain et peut être absorbé oralement par un nourrisson (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Il n'y avait aucun effet sur la fertilité dans les études animales (voir rubrique 5.3). Des données cliniques sur la fertilité masculine ou féminine ne sont pas disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude visant à déterminer l'effet de la lincomycine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Bien qu'aucun effet spécifique n'ait été observé sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, des cas occasionnels de vertiges ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :
Les effets indésirables les plus fréquents sont des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et vomissements).

Le tableau ci-dessous liste les réactions indésirables identifiées lors des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par classe de

systèmes d'organes et par catégorie de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau des réactions indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Très rare (< 1/ 10 000)**	**Fréquence indéterminée *(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)***
Infections et infestations			Infection vaginale			Colite pseudo-membraneuse, Colite à *Clostridium difficile*
Affections hématologiques et du système lymphatique						Pancytopénie, Agranulocytose, Anémie aplastique, Neutropénie, Leucopénie, Purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire						Réaction anaphylactique, Angioedème, Maladie du sérum
Affections cardiaques						Arrêt cardiorespiratoire [a] Arythmies[e]
Affections vasculaires						Hypotension [b], Thrombophlébite [c]
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, Nausées Vomissements				Œsophagite [d], Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires						Jaunisse, Anomalies des tests fonctionnels hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, Urticaire	Prurit		Nécrolyse épidermique toxique (NET), Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite bulleuse, Dermatite exfoliative, Érythème polymorphe

a. De rares cas ont été signalés après une administration intraveineuse trop rapide.
b. Après une administration parentérale, surtout quand l'administration était trop rapide.
c. Evénement signalé en association avec une injection intraveineuse.
d. Evénement signalé en association avec des préparations orales.
e. De rares cas ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide de doses élevées du médicament.

Description des effets indésirables sélectionnés :
La diarrhée associée au *Clostridium difficile* : Presque tous les antibiotiques, notamment les pénicillines, les céphalosporines et les lincosamides, peuvent donner lieu à une diarrhée grave (parfois après un certain délai), à une colite ou à une colite pseudo-membraneuse, induites par les toxines de *Clostridium difficile* S'il se produit une diarrhée en cours de traitement, celui-ci doit être interrompu. Une colite peut également survenir jusqu'à 2-3 semaines après l'arrêt du traitement. Il convient d'éviter les médicaments qui inhibent le péristaltisme intestinal (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La forme injectable de ce produit contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4).

Autres populations spéciales
Patients présentant des troubles rénaux graves et/ou hépatiques graves: la lincomycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles rénaux graves et/ou des troubles hépatiques sévères associés à des anomalies métaboliques graves; la dose doit être réduite dans ces populations (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, des troubles gastro-intestinaux, notamment des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée ont été signalés. Lors de l'administration IV rapide sans dilution, des cas d'arrêt cardiopulmonaire ont été signalés. Ces réactions ne se produisent pas lorsque le médicament est dilué conformément aux instructions reprises à la rubrique 4.2. En cas de surdosage, on peut, si nécessaire, faire vomir le patient ou pratiquer un lavage gastrique. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la lincomycine du sérum.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : La lincomycine est un antibiotique de la classe des lincosamides.
Code ATC : J01FF02.

Mécanisme d'action

La lincomycine se lie à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien et inhibe ainsi la synthèse des protéines. La lincomycine a principalement une action bactériostatique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité est liée au temps durant lequel le taux de l'antibiotique est au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène (%T/CMI).

Mécanisme(s) de résistance

La résistance croisée entre la lincomycine et la clindamycine est complète. La résistance des staphylocoques et des streptocoques est le plus souvent due à la méthylation des nucléotides spécifiques de l'ARN 23S de la sous-unité 50 S des ribosomes, ce qui peut provoquer une résistance croisée aux macrolides et streptogramines B (MLS Phénotype B). Les isolats résistants aux macrolides de ces organismes doivent être testés pour une résistance inductible à la lincomycine / clindamycine en utilisant le test "zone D".

Concentrations critiques (*Breakpoints*)

Vu que les concentrations critiques déterminées par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) de la lincomycine n'ont pas été établies, celles de la clindamycine doivent être testées à la place. La résistance aux lincosamides peut être induite par les macrolides dans les staphylocoques, *Streptococcus pneumoniae* et streptocoques bêta-hémolytiques résistants aux macrolides. Une résistance induite à la clindamycine doit être dépistée au moyen du test « zone D » ou d'une autre méthodologie standard dans les isolats de ces organismes résistants aux macrolides.

Concentrations critiques EUCAST de la clindamycine

Pathogènes	Concentrations minimales inhibitrices (CMI en mg/L)	
	S	R
Staphylococcus sp.	≤ 0,25	> 0,5
Groupes *Streptococcus* A, B, C, G	≤ 0,5	> 0,5
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5	> 0,5
Streptocoques du groupe Viridans	≤ 0,5	> 0,5
Anaérobies à Gram positif (à l'exclusion de *Clostridium difficile*)	≤ 4	> 4
Anaérobies à Gram négatif	≤ 4	> 4

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction des zones géographiques et du temps pour certaines espèces et une information locale sur la résistance est souhaitable, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Des conseils d'experts pourraient s'avérer nécessaires et devraient être recherchés lorsque la prévalence de la résistance locale est telle que l'utilité de l'antibiotique dans au moins certains types d'infections est discutable. Notamment lors d'infections graves ou d'échec thérapeutique, un diagnostic microbiologique avec une vérification de l'agent pathogène et de sa sensibilité à la lincomycine / clindamycine est recommandé.

Les données ci-dessous sont disponibles pour la clindamycine et basées sur des études de surveillance européennes disponibles en 2013.

Organismes fréquemment sensibles	Remarques
Micro-organismes aérobies à Gram positif	
Actinomyces israelii[a]	
Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)	
Streptococcus agalactiae	
Streptocoques du groupe Viridans	
Micro-organismes anaérobies	
Bacteroides sp.[a] (à l'exclusion de *B. fragilis*)	
Fusobacterium sp.[a]	
Peptococcus sp.[a]	
Prevotella sp.	
Veillonella sp.[a]	
Autres micro-organismes	
Chlamydia trachomatis[a]	
Clamydophila pneumoniae[a]	
Gardnerella vaginalis[a]	
Mycoplasma hominis[a]	

Organismes pour lesquels une résistance acquise peut être un problème	Remarques
Micro-organismes aérobies à Gram positif	
Staphylococcus aureus (résistant à la méthicilline)[b]	
Staphylococcus epidermidis[b]	
Staphylococcus haemolyticus	
Staphylococcus hominis	
Streptococcus pneumoniae	Taux de résistance entre > 20 et 49 % dans certains pays européens
Micro-organismes aérobies à Gram négatif	
Moraxella catarrhalis[c]	
Micro-organismes anaérobies	
Bacteroides fragilis	
Clostridium perfringens	Taux de résistance plus élevés en Espagne (10-20 %)
Peptostreptococcus sp.	Taux de résistance plus élevés en Espagne (10-20 %)
Propionibacterium sp.	

Organismes naturellement résistants	Remarques
Micro-organismes aérobies à Gram positif	
Enterococcus sp.	
Listeria monocytogenes	
Micro-organismes aérobies à Gram négatif	
Escherichia coli	
Klebsiella sp.	
Neisseria gonorrhoeae	
Pseudomonas aeruginosa	
Micro-organismes anaérobies	
Clostridium difficile	
Autres micro-organismes	
Mycoplasma pneumoniae	
Ureaplasma urealyticum	

[a] L'information mise à jour n'est pas disponible.
[b] Au moins une région européenne a signalé des taux de résistance supérieurs à 50 %.
[c] La plupart des isolats ont une résistance inhérente intermédiaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'administration d'une dose unique de 500 mg de lincomycine par voie orale, à jeun, induit des concentrations sériques maximales moyennes de 2,8 à 5,3 µg/ml 2 à 4 heures après l'administration. La biodisponibilité orale est estimée à 20-35 % à jeun. Une administration immédiatement après un repas réduit l'absorption orale d'environ 50 %.
L'administration intramusculaire d'une dose unique de 600 mg de lincomycine induit des concentrations sériques maximales moyennes de 11,6 µg/ml à 60 minutes et maintient les concentrations thérapeutiques pendant 17 à 20 heures pour les organismes à Gram positif les plus sensibles.

Une perfusion intraveineuse de 600 mg de lincomycine en deux heures atteint des concentrations sériques maximales moyennes de 15,9 µg/ml et induit des concentrations thérapeutiques pendant 14 heures pour les organismes à Gram positif les plus sensibles.

Distribution

La lincomycine se lie à environ 72% aux protéines plasmatiques. Il ressort des études publiées que la liaison aux protéines plasmatiques est saturable ; par conséquent, le pourcentage de médicament lié aux protéines diminue lorsque les concentrations sériques sont plus élevées.

La lincomycine se distribue largement dans tout l'organisme, sans, semble-t-il, se concentrer dans un organe particulier. La diffusion dans le tissue osseux est excellente.

Des concentrations de 25 à 50 % des taux sanguins peuvent être atteintes dans le sang fœtal et dans le liquide péritonéal et pleural, de 50 à 100 % dans le lait maternel, d'environ 40 % dans les tissus osseux et de 75 % dans les tissus mous. La lincomycine passe dans le lait maternel.

La lincomycine traverse le sang du cerveau et la barrière placentaire. Bien que la lincomycine semble se diffuser dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), les concentrations de lincomycine dans le LCR semble insuffisantes pour traiter la méningite (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Biotransformation

Le métabolisme de la lincomycine se situe au niveau du foie.

Elimination

La demi-vie plasmatique normale est de 4 à 6 heures.

La lincomycine est excrétée par les urines et la bile, et est retrouvée dans les fèces. L'excrétion biliaire est très importante, et les concentrations obtenues sont environ 10 fois plus importantes que la concentration sanguine.

L'excrétion urinaire varie selon le mode d'administration . Après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg, l'excrétion urinaire varie de 1,8 à 13,7 pour cent (moyenne : 6,2 pour cent). Après administration intramusculaire unique de 600 mg, l'excrétion de la lincomycine varie de 1,8 à 24,8 % (moyenne : 10,3%). Après administration intraveineuse de 600 mg en 2 heures, l'excrétion urinaire varie de 4,9 à 23,3 pour cent (moyenne : 15,1 pour cent).

L'élimination dans les fèces est environ 33% d'une dose administrée par voie oral.

Patients atteints d'insuffisance rénale
La demi-vie sérique de la lincomycine peut être prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport à ceux ayant une fonction normale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la lincomycine du sérum (voir rubrique 4.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique
Chez les patients présentant une fonction hépatique anormale, la demi-vie sérique peut être deux fois plus longue que chez les patients présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas identifié de risque particulier pour l'homme. Aucune toxicité développementale n'a été observée quand des doses 6-fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) ont été administrées chez des rats femelles gravides pendant la période d'organogenèse. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats auxquels a été administré de la lincomycine à 1,2x la DMRH.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules à 500 mg
Contenu de la gélule : lactose, talc, stéarate de magnésium
Gélule elle-même : gélatine, sel disodique de l'acide indigotine sulfonique, dioxyde de titane

Sirop à 250 mg/5 ml
Parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), acide sorbique, saccharine sodique, saccharose, essence synthétique de Rubi idaei (dér. n°. 42/54), essence synthétique de guarana (dér. n°. 42/55), hydroxide de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau purifiée

Solution injectable à 300 mg/ml
Alcool benzylique, eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Les médicaments suivants ne peuvent être combinés à la lincomycine dans une solution pour perfusion pour des raisons physiques: novobiocine, kanamycine et phénytoïne.

6.3 Durée de conservation

Gélules: 3 ans
Solution injectable – seringues préremplies : 5 ans
Solution injectable – flacons : 3 ans
Sirop : 4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Gélules : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Solution injectable et sirop : à conserver à température ambiante (15 °C à 25 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules :
- Emballage de 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 et 100 gélules à 500 mg.

Sirop :
- Flacons de 20, 30 et 60 ml à 250 mg/5 ml

Solution injectable à 300 mg/ 1 ml – flacons :
- Emballages de 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 et 100 flacons.

Solution injectable à 300 mg/ 1 ml – seringues préremplies :
- Emballages de 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 et 100 seringues préremplies + aiguilles.

Solution injectable à 600 mg/ 2 ml – flacons :
- Emballages de 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 et 100 flacons, multidoses de 10 ml.

Solution injectable à 600 mg/ 2 ml – seringues préremplies :
- Emballages de 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 et 100 seringues préremplies + aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer NV/SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LINCOCIN 500 mg gélules : BE061433
LINCOCIN 250 mg/5 ml sirop : BE061521
LINCOCIN 300 mg solution injectable : BE061801 (flacons),
BE061826 (seringues préremplies)
LINCOCIN 600 mg solution injectable : BE061643 (flacons),
BE061774 (seringues préremplies)

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

Date de première autorisation :
LINCOCIN 500 mg gélules : 03/11/1964
LINCOCIN 250 mg/5 ml sirop : 03/10/1966
LINCOCIN 300 mg solution injectable : 28/06/1971
LINCOCIN 600 mg solution injectable : 28/06/1971 (flacons), 04/05/1970 (seringues préremplies)

Date de dernier renouvellement : 14/11/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2023

23B27