Lincocin

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LINCOCIN 500 mg harde capsules
LINCOCIN 250 mg/5 ml siroop
LINCOCIN 300 mg – 600 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lincocin harde capsules:
Donkerblauwe (bovenzijde) en lichtblauwe (onderzijde) harde capsules, gevuld met wit poeder en met de vermelding “P&U 500” op de twee zijden.
Eén capsule bevat 500 mg lincomycine in de vorm van lincomycinehydrochloride.

Lincocin siroop:
Lichtgekleurde stroperige siroop met frambozensmaak.
Eén ml siroop bevat 50 mg lincomycine in de vorm van lincomycinehydrochloride.

Lincocin oplossing voor injectie:
Kleurloze oplossing.
Eén ml oplossing voor injectie bevat 300 mg lincomycine in de vorm van lincomycinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect

LINCOCIN harde capsules
De harde capsules bevatten lactose (zie rubriek 4.4).

LINCOCIN siroop
De siroop bevat parabenen: elke ml bevat 0,75 mg methylparahydroxybenzoaat en 0,25 mg propylparahydroxybenzoaat (zie rubriek 4.4).
De siroop bevat eveneens sucrose (650 mg/ml) (zie rubriek 4.4).

LINCOCIN oplossing voor injectie
De oplossing voor injectie bevat 9,45 mg benzylalcohol per ml (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules
Siroop
Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lincomycine is aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties, veroorzaakt door voor lincomycine gevoelige Gram-positieve aerobe kiemen zoals streptokokken, pneumokokken en stafylokokken of door gevoelige anaerobe bacteriën:

1. Infecties van de bovenste luchtwegen: chronische sinusitis veroorzaakt door anaerobe kiemen.
   Lincomycine kan worden gebruikt in bepaalde gevallen van chronische suppuratieve otitis media of als ondersteunende therapie samen met een antibioticum dat actief is tegen Gram-negatieve aerobe organismen. Infecties veroorzaakt door *H. influenzae* zijn geen indicatie (zie rubriek 5.1).

2. Infecties van de onderste luchtwegen zoals infectieuze opstoten van chronische bronchitis en pneumonie.

3. Ernstige infecties van de huid en weke weefsels veroorzaakt door gevoelige kiemen, wanneer penicillinen tegenaangewezen zijn.

4. Bot- en gewrichtsinfecties zoals osteomyelitis en septische artritis.

5. Septikemie en endocarditis.
   Bepaalde geselecteerde gevallen van septikemie en/of endocarditis te wijten aan gevoelige organismen, reageren goed op een behandeling met lincomycine. Nochtans zijn vaak bactericide geneesmiddelen te verkiezen voor de behandeling van dergelijke infecties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en wijze van toediening moeten bepaald worden aan de hand van de ernst van de infectie, de toestand van de patiënt en de gevoeligheid van de ziekteverooorzakende kiem.
Lincomycine mag nooit onverdund als IV bolus worden ingespoten, maar dient geïnfundeerd te worden over een periode van minstens 1 uur (zie rubriek "Verdunnings- en infusiemethoden").

Dosering

Volwassenen

a. Oraal
   500 mg 3 tot 4 maal per dag, bij voorkeur 1 tot 2 uur voor of na een maaltijd. De harde capsules dienen met voldoende water te worden ingenomen.

b. Intraveneuze toediening (zie rubriek "Verdunnings- en infusiemethoden")
   600 mg tot 1 g elke 8 tot 12 uur
   Deze doseringen mogen worden verhoogd, afhankelijk van de ernst van de infectie.
   In levensbedreigende situaties worden intraveneuze doses gaande tot 8 g per dag gegeven.

Pediatrische patiënten

a. Oraal
   30 tot 60 mg/kg/dag verdeeld over 3 of 4 gelijke doses, bij voorkeur 1 tot 2 uur voor of na een maaltijd. De harde capsules dienen met voldoende water te worden ingenomen.

b. Intraveneuze toediening
   10 tot 20 mg/kg/dag, afhankelijk van de ernst van de infectie, kan worden toegediend in verdeelde doses volgens de instructies in de rubriek "Verdunnings- en infusiemethoden".

LINCOCIN oplossing voor injectie dient alleen bij pasgeborenen te worden gebruikt indien het noodzakelijk is en indien er geen alternatieven beschikbaar zijn. LINCOCIN oplossing voor

injectie dient niet langer dan 1 week te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar, tenzij dit noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

DOSERING BIJ GESTOORDE NIERFUNCTIE EN/OF LEVERFUNCTIE
Indien een behandeling met lincomycine vereist is bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie en/of leverfunctie, bedraagt de adequate dosis 25 tot 30% van de dosis die wordt aanbevolen voor patiënten met (een) normaal functionerende nieren/lever.

VERDUNNINGS- EN INFUSIEMETHODEN
De IV doses worden toegediend op basis van 1 gram lincomycine verdund in minstens 100 ml van een gepaste oplossing (bijvoorbeeld 0,9% natriumchloride of 5% glucose) en geïnfundeerd over een tijdspanne van minstens 1 uur.

Dosis	Volume	Tijd
600 mg	100 ml	1 u.
1 g	100 ml	1 u.
2 g	200 ml	2 u.
3 g	300 ml	3 u.
4 g	400 ml	4 u.

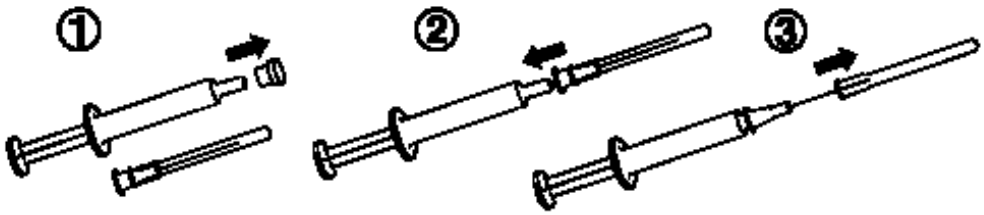
Deze doses kunnen zo vaak als nodig worden herhaald, zonder 8 gram lincomycine per dag te overschrijden.

N.B.
Bij overschrijding van de aanbevolen concentratie en toedieningssnelheid zijn ernstige cardiopulmonale reacties waargenomen.

GEBRUIKSAANWIJZING VOOR WEGWERPSPUIT:

1. Verwijder het beschermdopje.
2. Bevestig de naald op de spuit.
3. Verwijder de beschermhuls van de naald.

De spuit is klaar voor gebruik.



De spuit na gebruik wegwerpen; niet opnieuw gebruiken.

Lincomycine mag nooit onverdund als IV bolus worden ingespoten, maar dient geïnfundeerd te worden over een periode van minstens 1 uur. (zie rubriek 4.2. "Verdunnings-en infusiemethoden").

Wijze van toediening

Orale toediening
Intraveneuze toediening

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor clindamycine.
- Bij meningitisinfecties (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SSJ), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGPE) en polymorf erytheem (PE) werden gemeld bij patiënten die een behandeling met lincomycine kregen. In geval van een anafylactische reactie of een ernstige huidreactie dient het gebruik van lincomycine te worden gestaakt en dient een aangewezen behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) werd gerapporteerd bij het gebruik van bijna alle antibiotica, met inbegrip van lincomycine, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Een antibioticabehandeling wijzigt de normale flora van het colon die leidt tot een overgroei van *C. difficile* die toxines A en B produceert. CDAD kan worden gekenmerkt door een milde, waterige diarree maar kan zich ook ontwikkelen tot ernstige, aanhoudende diarree, leukocytose, koorts, zware abdominale krampen en bloed of slijm in de stoelgang. Zonder verdere behandeling kan

de patiënt een potentieel fatale peritonitis, een shock en een toxisch megacolon ontwikkelen. Geneesmiddelen die de darmperistaltiek inhiberen zijn in deze klinische situatie tegenaangewezen.

CDAD komt meer voor en in een ernstigere vorm bij verzwakte of oudere patiënten. *C. difficile* stammen met een hyperproductie van toxines kunnen ook geassocieerd worden met een hogere morbiditeit en mortaliteit.

De mogelijkheid van CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die na gebruik van antibiotica diarree vertonen. Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk daar werd gerapporteerd dat CDAD tijdens de twee maanden na de toediening van antibiotica kan optreden. De diagnose is over het algemeen gebaseerd op klinische symptomen maar kan eveneens bevestigd worden door een endoscopie of door het aantonen van *Clostridium difficile* en daarmee geassocieerde toxines in de stoelgang (zie rubriek 4.8).

Lincomycine moet met voorzichtigheid voorgeschreven worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekten, in het bijzonder colitis.

Hulpstoffen met bekend effect:
De siroop bevat parabenen die soms allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).
De siroop bevat eveneens sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
De siroop bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

De harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
De harde capsules bevatten natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

De oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (9,45 mg/ml) (zie rubriek 2).
Het conserveermiddel benzylalcohol kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.
Intraveneuze toediening van benzylalcohol, gebruikt als bewaarmiddel, is bij pediatrische patiënten, waaronder pasgeborenen, in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden. De bijwerkingen kenmerken zich door een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, metabole acidose, snakken naar adem, cardiovasculaire insufficiëntie en hematologische afwijkingen (“*gasping syndrome*”). Hoewel de benzylalcoholconcentratie bij normale therapeutische doses van dit middel gewoonlijk aanzienlijk lager is dan de concentraties die werden gemeld in verband met het “*gasping syndrome*”, is niet bekend bij welke minimale benzylalcoholconcentratie toxiciteit optreedt. Formuleringen die benzylalcohol bevatten, dienen alleen te worden gebruikt bij neonaten indien het noodzakelijk is en er geen alternatieven mogelijk zijn. Premature neonaten en neonaten met een laag geboortegewicht hebben meer kans om toxiciteit te ontwikkelen. Formuleringen die benzylalcohol bevatten dienen niet langer dan 1 week te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar, tenzij noodzakelijk. Indien het gebruik van een formulering van lincomycine die benzylalcohol bevat noodzakelijk is, is het belangrijk om rekening te houden met de gecombineerde dagelijks metabole belasting van benzylalcohol uit alle bronnen, vooral bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, evenals bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). .
Te vroeg geboren kinderen en zuigelingen met een laag geboortegewicht zijn gevoeliger voor het ontwikkelen van toxiciteit.
Middelen die benzylalcohol bevatten dienen niet te worden gebruikt bij pasgeborenen, al dan niet te vroeg geboren, tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Aangezien lincomycine in het cerebrospinaal vocht niet adequaat diffundeert, mag dit geneesmiddel niet worden toegepast ter behandeling van meningitis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

In vitro is tussen lincomycine en erytromycine of chemisch verwante macroliden antagonisme aangetoond. Omwille van een mogelijke klinische betekenis mogen beide geneesmiddelen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Bij langdurige behandelingen dienen de lever- en nierfunctie gecontroleerd te worden.

Het gebruik van lincomycine kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige kiemen, vooral gisten.

Lincomycine mag nooit onverdund als IV bolus worden ingespoten, maar dient geïnfundeerd te worden over een periode van tenminste 1 uur. (zie rubriek 4.2).

Het is gebleken dat lincomycine neuromusculair blokkerende eigenschappen bezit, die de werking van andere neuromusculaire blokkers kunnen versterken. Bij patiënten die met dergelijke geneesmiddelen worden behandeld dient lincomycine dus omzichtig te worden gebruikt.

Lincomycine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan overgevoelige patiënten.

Bij patiënten met ernstige nier- en/of leveraandoeningen gepaard gaande met ernstige metabole afwijkingen, dient lincomycine met voorzichtigheid te worden toegediend; de dosis moet worden aangepast (zie rubriek 4.2). Tijdens een behandeling met een hoge dosering moeten de bloedspiegels worden gecontroleerd, daar de serumhalfwaardetijd 2 tot 3 keer langer kan zijn bij deze patiënten.

Wegens de mogelijkheid van ernstige reacties op lincomycine bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet een beslissing worden genomen om of de borstvoeding of de behandeling met het geneesmiddel te stoppen, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van neuromusculaire blokkers kan worden versterkt (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige orale toediening met een kaolien-pectinemengsel wordt de absorptie van lincomycine voor minimaal 90% onderdrukt. Deze mengsels moeten ten minste 2 uur voor of 3 tot 4 uur na lincomycine worden toegediend om deze interactie te vermijden.
In vitro is tussen lincomycine, erytromycine en chemisch verwante macroliden antagonisme aangetoond. Omwille van een mogelijke klinische betekenis mogen beide geneesmiddelen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Lincomycine kan interfereren met de plasmaspiegel van alkalische fosfatasen. De bekomen waarden kunnen hierdoor verkeerdelijk verhoogd zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

De gegevens over het gebruik van lincomycine bij zwangere vrouwen zijn beperkt. Kinderen geboren uit 302 patiënten die tijdens verschillende stadia van de zwangerschap behandeld werden met lincomycine, vertoonden in vergelijking met een controlegroep geen toename van aangeboren anomalieën of groeivertragingen, en dit tot 7 jaar na de geboorte.

Lincomycine dringt bij de mens doorheen de placenta wat zich vertaalt in een navelstrengserumspiegel die 25% is van de maternale serumspiegel. Er is geen significante accumulatie in de amnionvloeistof.

Uit voorzorg wordt aanbevolen om het gebruik van lincomycine tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij de behandeling strikt noodzakelijk is.

De volgende waarschuwing geldt alleen voor LINCOCIN oplossing voor injectie: benzylalcohol kan de placenta passeren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Wegens de mogelijkheid van ernstige reacties op lincomycine bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet een beslissing worden genomen om of de borstvoeding te stoppen of de behandeling met het geneesmiddel te stoppen, rekening houdend met de voordelen van de borstvoeding voor het kind, en de voordelen van de behandeling voor de moeder (zie rubriek 4.4).

LINCOCIN oplossing voor injectie bevat benzylalcohol als conserveermiddel. Benzylalcohol aanwezig in maternaal serum komt waarschijnlijk in de moedermelk terecht en kan oraal worden opgenomen door een kind dat borstvoeding krijgt (zie rubriek 4.4)

Vruchtbaarheid

Er werd geen enkel effect op de vruchtbaarheid vastgesteld in dierenstudies (zie rubriek 5.3). Klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen zijn niet beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de invloed van lincomycine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Hoewel geen specifieke effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen werden geobserveerd, werden occasionele gevallen van vertigo gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:
De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale bijwerkingen (diarree, nausea en braken).

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld die werden vastgesteld tijdens klinische onderzoeken en postmarketingbewaking per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. In elke frequentiecategorie staan de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden <1/ 10.000)	Frequentie niet bekend *(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*
Infecties en parasitaire aandoeningen			Vaginale infectie			Pseudomembraneuze colitis, colitis door *Clostridium difficile*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						Pancytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen						Anafylactische reactie, angio-oedeem, serumziekte
Hartaandoeningen						Hart- en ademhalingsstilstand[a] aritmieën[e]
Bloedvataandoeningen						Hypotensie[b], tromboflebitis[c]
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree, nausea, braken				Oesofagitis[d], abdominaal ongemak
Lever- en galaandoeningen						Geelzucht, abnormale leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen			Rash, urticaria	Pruritus		Toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGPE), syndroom van Stevens-Johnson, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, polymorf erytheem

a. Zeldzame gevallen werden gemeld na te snelle intraveneuze toediening.
b. Na parenterale toediening, vooral wanneer de toediening te snel was.
c. Voorval gemeld bij intraveneuze injectie.
d. Voorval gemeld bij orale preparaten.
e. Zeldzame gevallen werden gemeld na te snelle intraveneuze toediening van hoge doses van het geneesmiddel.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:
Clostridium difficile-geassocieerde diarree: nagenoeg alle antibiotica, waaronder penicillinen, cefalosporinen en lincosamiden kunnen (soms na een latentietijd) aanleiding geven tot ernstige diarree, colitis of pseudomembraneuze colitis, veroorzaakt door toxines van *Clostridium difficile*. Indien diarree optreedt tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt. Colitis kan tevens optreden tot 2 tot 3 weken na het stopzetten van de behandeling. Geneesmiddelen die de darmperistaltiek inhiberen dienen te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De inspuitbare vorm van dit middel bevat benzylalcoholalcohol (zie rubriek 4.4).

Andere bijzondere patiëntengroepen
Patiënten met ernstige nier- en/of ernstige leveraandoeningen: lincomycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nier- en/of ernstige leveraandoeningen gepaard gaande met ernstige metabole afwijkingen; de dosis dient in deze populaties te worden verlaagd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering zijn gastro-intestinale stoornissen, waaronder abdominale pijnen, misselijkheid, braken en diarree, gemeld. Bij snelle IV toediening zonder verdunning zijn gevallen van cardiopulmonale stilstand gemeld. Deze reacties treden niet op wanneer het geneesmiddel verdund is volgens de instructies in rubriek 4.2. Bij overdosering kan men, indien nodig, de patiënt doen braken of een maagspoeling toepassen. Er is geen specifiek antidotum gekend. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet effectief om lincomycine uit het serum te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lincomycine is een antibioticum dat tot de categorie van de lincosamiden behoort.
ATC-code: J01FF02.

Werkingsmechanisme

Lincomycine bindt aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom en remt de eiwitsynthese. Lincomycine heeft voornamelijk een bacteriostatische werking.

Farmacokinetisch/farmacodynamisch verband

De werkzaamheid is gerelateerd aan de tijd dat de concentratie van het antibioticum boven de minimale inhiberende concentratie (MIC) van het pathogeen ligt (%T/MIC).

Resistentiemechanisme(n)

De kruisresistentie tussen lincomycine en clindamycine is volledig. Resistentie bij stafylokokken en streptokokken is meestal te wijten aan de methylatie van bepaalde nucleotiden in het 23S RNA van de 50S ribosomale subeenheid, die kruisresistentie tegen macroliden en streptograminen B (MLS_B-fenotype) kan veroorzaken. De macrolidenresistente isolaten van deze organismen moeten worden getest op induceerbare resistentie tegen lincomycine/clindamycine met behulp van de D-zone test.

Omslagpunten (*breekpunten*)

Aangezien de omslagpunten bepaald door het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) van lincomycine niet zijn vastgesteld, moeten in plaats daarvan die van clindamycine worden getest. De resistentie tegen lincosamiden kan worden veroorzaakt door macroliden in stafylokokken, *Streptococcus pneumoniae* en bèta-hemolytische streptokokken die resistent zijn tegen macroliden. Resistentie veroorzaakt tegen clindamycine moet worden opgespoord met behulp van de D-zone test of een andere standaardmethodologie in isolaten van organismen die resistent zijn tegen macroliden.

Omslagpunten van clindamycine volgens EUCAST

Pathogenen	**Minimale inhiberende concentraties (MIC in mg/l)**	
	S	**R**
Staphylococcus sp.	≤0,25	>0,5
Streptococcus groepen A, B, C, G	≤0,5	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,5	>0,5
Streptokokken van de Viridans-groep	≤0,5	>0,5
Gram-positieve anaeroben (behalve *Clostridium difficile*)	≤4	>4
Gram-negatieve anaeroben	≤4	>4

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in de loop van de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het antibioticum voor ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is. Met name bij ernstige infecties of bij falen van de behandeling wordt microbiologische diagnose met verificatie van het pathogeen en de gevoeligheid daarvan voor lincomycine/clindamycine aanbevolen.

De volgende gegevens voor clindamycine zijn beschikbaar uit Europese surveillancestudies die beschikbaar waren in 2013.

Meestal gevoelige organismen	**Opmerkingen**
Aerobe Gram-positieve micro-organismen	
Actinomyces israelii[a]	
Staphylococcus aureus (gevoelig voor meticilline)	
Streptococcus agalactiae	
Streptokokken van de Viridans-groep	
Anaerobe micro-organismen	
Bacteroides spp.[a] (behalve *B. fragilis*)	
Fusobacterium spp.[a]	
Peptococcus spp.[a]	
Prevotella spp.	
Veillonella spp.[a]	
Andere micro-organismen	
Chlamydia trachomatis[a]	
Clamydophila pneumoniae[a]	
Gardnerella vaginalis[a]	
Mycoplasma hominis[a]	

Organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn	**Opmerkingen**
Aerobe Gram-positieve micro-organismen	
Staphylococcus aureus (meticilline-resistent)[b]	
Staphylococcus epidermidis[b]	
Staphylococcus haemolyticus	
Staphylococcus hominis	
Streptococcus pneumoniae	Resistentie tussen >20 en 49% in sommige Europese landen
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen	
Moraxella catarrhalis[c]	

Anaerobe micro-organismen	
Bacteroides fragilis	
Clostridium perfringens	Hogere resistentie in Spanje (10-20%)
Peptostreptococcus spp.	Hogere resistentie in Spanje (10-20%)
Propionibacterium spp.	

Inherent resistente organismen	**Opmerkingen**
Aerobe Gram-positieve micro-organismen	
Enterococcus spp.	
Listeria monocytogenes	
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen	
Escherichia coli	
Klebsiella spp.	
Neisseria gonorrhoeae	
Pseudomonas aeruginosa	
Anaerobe micro-organismen	
Clostridium difficile	
Andere micro-organismen	
Mycoplasma pneumoniae	
Ureaplasma urealyticum	

[a] Bijgewerkte informatie is niet beschikbaar.
[b] Ten minste één Europese regio heeft een resistentie hoger dan 50% gemeld.
[c] De meeste isolaten hebben een inherente gemiddelde resistentie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg lincomycine op de nuchtere maag wordt een gemiddelde piekserumspiegel bereikt van 2,8 tot 5,3 µg/ml na 2 tot 4 uur. De orale biologische beschikbaarheid op de nuchtere maag wordt geschat op 20-35%. Toediening onmiddellijk na een maaltijd vermindert de orale absorptie met ongeveer 50%.
Na intramusculaire toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg lincomycine wordt een gemiddelde piekserumspiegel bereikt van 11,6 µg/ml na 60 minuten en voor de gevoeligste Gram-positieve organisme blijven de therapeutische concentraties gedurende 17 tot 20 uur behouden.

Na intraveneuze infusie van 600 mg lincomycine in twee uur wordt een gemiddelde piekserumspiegel van 15,9 µg/ml bereikt en blijven de therapeutische concentraties voor de gevoeligste Gram-positieve organismen gedurende 14 uur behouden.

Distributie

Lincomycine bindt voor ongeveer 72 % aan plasma-eiwitten. Uit literatuurstudies blijkt dat de binding aan plasmaproteïnen verzadigbaar is waardoor het percentage eiwitgebonden geneesmiddel vermindert bij hogere serumconcentraties.

Lincomycine verdeelt zich uitgebreid in het hele lichaam, zonder, zo lijkt het, zich in een bepaald orgaan te concentreren. De verspreiding in het botweefsel is uitstekend.

In het foetale bloed en in peritoneale en pleurale vloeistoffen kunnen concentraties worden bereikt van 25-50 % van de bloedspiegels, in de moedermelk 50-100 %, in de botweefsels ca. 40 % en in weke weefsels 75 %. Lincomycine komt in de moedermelk terecht.
Lincomycine komt in het bloed van de hersenen terecht en passeert de placentabarrière. Hoewel lincomycine zich in het cerebrospinale vocht (CSV) lijkt te diffunderen, lijken de concentraties lincomycine in het CSV onvoldoende om meningitis te behandelen (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Biotransformatie

Lincomycine wordt in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

De normale plasmahalfwaardetijd bedraagt 4 tot 6 uur.

Lincomycine wordt uitgescheiden via de urine en de gal, en wordt teruggevonden in de feces. De uitscheiding via de gal is zeer aanzienlijk, en de verkregen concentraties zijn ongeveer tien keer hoger dan de concentratie in het bloed.
De uitscheiding via de urine is afhankelijk van de toedieningswijze. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg varieert de uitscheiding via de urine van 1,8 tot 13,7 procent (gemiddeld: 6,2 procent). Na een enkelvoudige intramusculaire toediening van 600 mg varieert de uitscheiding van lincomycine van 1,8 tot 24,8% (gemiddeld: 10,3%). Na intraveneuze toediening van de 600 mg in 2 uur varieert de uitscheiding via de urine van 4,9 tot 23,3 procent (gemiddeld: 15,1 procent).
De eliminatie in de feces bedraagt ongeveer 33% van een oraal toegediende dosis.

Patiënten met nierinsufficiëntie
De serumhalfwaardetijd van lincomycine kan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie langer zijn dan bij degenen met een normale nierfunctie. Hemodialyse en peritoneale dialyse zijn niet doeltreffend om lincomycine uit het serum te verwijderen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een afwijkende leverfunctie kan de serumhalfwaardetijd twee keer langer zijn dan bij patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werd geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen na toediening aan drachtige vrouwtjesratten tijdens de periode van organogenese van doses hoger dan 6 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens (MADM). Er werd geen effect op de vruchtbaarheid vastgesteld bij ratten die lincomycine in een dosis van 1,2 x de MADM toegediend kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Harde capsules 500 mg
Inhoud van de harde capsule: lactose, talk, magnesiumstearaat
Capsule zelf: gelatine, dinatriumzout van indigotinedisulfonzuur, titaniumdioxide

Siroop 250 mg/5 ml
Propylparahydroxybenzoaat (E216), methylparahydroxybenzoaat (E218), sorbinezuur, natriumsacharinaat, sucrose, synthetische olie van Rubi idaei (der. nr. 42/54), synthetische olie van Guaranae (der. nr. 42/55), natriumhydroxide, geconcentreerd zoutzuur, gezuiverd water

Oplossing voor injectie 300 mg/ml
Benzylalcohol, water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende geneesmiddelen zijn fysisch niet te combineren met lincomycine in een perfusieoplossing: novobiocine, kanamycine en fenytoïne.

6.3 Houdbaarheid

Harde capsules: 3 jaar
Oplossing voor injectie – voorgevulde spuiten: 5 jaar
Oplossing voor injectie – injectieflacons: 3 jaar
Siroop: 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Harde capsules: bewaren beneden 25°C.
Oplossing voor injectie en siroop: bewaren bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Harde capsules:
- Verpakking met 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 en 100 harde capsules à 500 mg.

Siroop:
- Flacons van 20, 30 en 60 ml à 250 mg/5 ml

Oplossing voor injectie 300 mg/1 ml – injectieflacons:
- Verpakkingen met 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 en 100 injectieflacons.

Oplossing voor injectie 300 mg/1 ml – voorgevulde spuiten:
- Verpakkingen met 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 en 100 voorgevulde spuiten + injectienaalden.

Oplossing voor injectie 600 mg/2 ml – injectieflacons:
- Verpakkingen met 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 en 100 injectieflacons, multidosis van 10 ml.

Oplossing voor injectie 600 mg/2 ml – voorgevulde spuiten:
- Verpakkingen met 1, 2, 3, 5, 6, 10, 25 en 100 voorgevulde spuiten + injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LINCOCIN 500 mg harde capsules: BE061433
LINCOCIN 250 mg/5 ml siroop: BE061521
LINCOCIN 300 mg oplossing voor injectie: BE061801 (injectieflacons), BE061826 (voorgevulde spuiten)
LINCOCIN 600 mg oplossing voor injectie: BE061643 (injectieflacons), BE061774 (voorgevulde spuiten)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
LINCOCIN 500 mg harde capsules: 03/11/1964
LINCOCIN 250 mg/5 ml siroop: 03/10/1966
LINCOCIN 300 mg oplossing voor injectie: 28/06/1971
LINCOCIN 600 mg oplossing voor injectie: 28/06/1971 (injectieflacons),
04/05/1970 (voorgevulde spuiten)

Datum van laatste verlenging: 14/11/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023
23B27