



1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO

Lincocin 300 mg/mL solución estéril inyectable
Lincocin 500 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clorhidrato de lincomicina

Cada cápsula contiene 574,713 mg de clorhidrato de lincomicina equivalente a 500 mg de lincomicina base. La solución inyectable viene en 1 mL o 2 mL con una concentración de clorhidrato de lincomicina 326,90 mg equivalente a 300 mg de lincomicina base por cada mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución estéril inyectable I.V./I.M. y cápsulas para la administración oral.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- (a) La lincomicina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de aerobios grampositivos tales como estreptococos, neumococos, y estafilococos, o por bacterias anaerobias susceptibles.
- (b) Infecciones del tracto respiratorio superior como tonsilitis, faringitis, otitis media, sinusitis, fiebre escarlatina y como coadyuvante en la terapia de la difteria. Puede darse por anticipado su eficacia en el tratamiento de la mastoiditis.
- (c) Infecciones del tracto respiratorio inferior como bronquitis aguda y crónica, y neumonía.
- (d) Infecciones de la piel y tejidos blandos como celulitis, forúnculos, abscesos, impétigo, acné e infecciones de heridas. Afecciones tales como erisipelas, linfadenitis, paroniquias (panaritium), mastitis y gangrena cutánea deberán responder de manera adecuada, si son causadas por microorganismos susceptibles a la terapia con lincomicina,
- (e) Infecciones de los huesos y articulaciones como osteomielitis y artritis séptica.
- (f) Septicemia y endocarditis. Los casos seleccionados de septicemia y/o endocarditis causados por microorganismos susceptibles respondieron bien a la terapia con lincomicina. Sin embargo, en estas infecciones se prefiere con frecuencia el uso de medicamentos bactericidas.

- (g) Disentería basilar. Si bien la *Shigella* es resistente a la lincomicina *in vitro* (CIM de aproximadamente 200-400 mcg/mL), la lincomicina fue efectiva para su tratamiento debido a los elevados niveles de lincomicina alcanzados en el intestino (aproximadamente 3000-7000 mcg/gramo de heces).

4.2 Posología y método de administración

Dosis en adultos

Administración Oral

- 1) Infecciones causadas por microorganismos susceptibles, 500 mg tres veces al día (cada 8 horas).
- 2) Infecciones más graves: 500 mg cuatro veces al día (cada 6 horas).
- 3) Para lograr una óptima absorción, se recomienda no dar alimentos ni bebidas durante un período de 1 a 2 horas antes o después de la administración oral de lincomicina.

Inyección Intramuscular

- 1) 600 mg I.M. cada 24 horas.
- 2) Infecciones más graves: 600 mg I.M. cada 12 horas (o con una frecuencia mayor) dependiendo de la gravedad de la infección.

Infusión Intravenosa

Las dosis intravenosas se suministran tomando como base 1 gramo de lincomicina diluido en no menos de 100 mL de una solución apropiada y se infunden en el transcurso de un período no inferior a 1 hora.

NOTA: han ocurrido reacciones cardiopulmonares graves luego de la administración del medicamento a una concentración y velocidad superiores a las recomendadas.

- 1) 600 mg a 1 gramo cada 8 - 12 horas.
- 2) En infecciones más graves estas dosis pueden (o deben) incrementarse.
- 3) En situaciones con compromiso de la vida del paciente, se han suministrado dosis diarias intravenosas de hasta 8 gramos.

Dilución y Velocidades de Infusión Volumen de la dosis del tiempo de dilución

600 mg	100 mL	1 h
1 gramo	100 mL	1 h
2 gramos	200 mL	2 h
3 gramos	300 mL	3 h
4 gramos	400 mL	4 h

Estas dosis pueden repetirse con la frecuencia que sea requerida y dentro del límite de la dosis diaria máxima recomendada de 8 gramos de lincomicina.

Dosis en niños (de más de 1 mes de vida)

Administración Oral

- 1) 30 mg/kg/día dividida en 3 o 4 dosis iguales

- 2) Infecciones más graves: 60 mg/kg/día dividida en 3 o 4 dosis iguales
- 3) Para una absorción óptima se recomienda no dar de comer nada 1 a 2 horas antes de la administración oral de lincomicina.

Inyección Intramuscular

- 1) 10 mg/kg/día en una inyección intramuscular.
- 2) Infecciones más graves: 10 mg/kg cada 12 horas o con una frecuencia mayor.

Infusión Intravenosa

10 a 20 mg/kg/día, dependiendo de la gravedad de la infección, pueden infundirse en dosis divididas como se describe en la sección **Dilución y velocidades de infusión**.

Dosis en pacientes con disminución de la función hepática o renal

En pacientes con deterioro de la función hepática o renal, la vida media en suero de la lincomicina sufre un incremento. Deberá considerarse la disminución de la frecuencia de administración de lincomicina en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

En caso de que se requiera la terapia con lincomicina en individuos con deterioro grave de la función renal, una dosis apropiada es usar el 25% a 30% de la dosis recomendada para pacientes con función renal normal.

Infecciones causadas por estreptococos betahemolíticos

El tratamiento deberá continuarse durante por lo menos 10 días.

4.3 Contraindicaciones

El uso de lincomicina está contraindicado en pacientes con previo conocimiento de su sensibilidad a la lincomicina, clindamicina, o a cualquier otro componente del producto.

4.4 Advertencias especiales y Precauciones para el uso

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico.

Este producto contiene alcohol bencílico, no usar en neonatos, puede causar daños graves y peligrosos en neonatos y niños menores de 3 años de edad.

La formulación en inyección contiene alcohol bencílico. Se sabe que el conservante alcohol bencílico está asociado eventos adversos graves como el síndrome de jadeo (“gaspings”) y la mortalidad entre los pacientes pediátricos. Si bien en las dosis terapéuticas de este producto se suelen administrar cantidades sustancialmente inferiores de alcohol bencílico que las informadas con relación al síndrome de jadeo, no se sabe cuál es la cantidad mínima de alcohol bencílico con la cual puede haber toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad del hígado y los riñones para desintoxicar el producto químico. Los neonatos prematuros o de bajo peso al nacer tienen más probabilidades de presentar toxicidad.

Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi la totalidad de los agentes antibacterianos,

incluida la lincomicina, la cual puede variar en gravedad desde casos leves hasta casos en donde existe compromiso de la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que presenten diarrea con posterioridad a la administración de agentes antibacterianos.

Reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo reacciones anafilácticas y reacciones adversas cutáneas severas (RACS) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), y eritema multiforme (EM) han sido reportadas en pacientes que recibieron terapia con lincomicina. Si ocurre una reacción anafiláctica o una reacción severa en la piel, la administración de lincomicina debe ser interrumpida y se debe iniciar una terapia adecuada. (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento exacerbado de microorganismos del género *Clostridium*. Estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es la causa principal de la “colitis asociada a antibióticos”. Una vez se haya establecido el diagnóstico primario de la colitis pseudomembranosa deberán iniciarse las medidas terapéuticas correspondientes. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden con la sola suspensión del medicamento. En casos moderados a graves, deberá considerarse el manejo con fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas, y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente eficaz contra colitis por *Clostridium difficile*.

Con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la lincomicina, se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD), cuya severidad puede variar en el rango de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas productoras de hipertoxinas del *C. difficile*, provocan el aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar la posibilidad de DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después de la administración de antibióticos. Es necesario contar con antecedentes médicos detallados, ya que se ha reportado que la DACD puede presentarse después de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.

Si bien existen evidencias de que la lincomicina se difunde en el líquido cefalorraquídeo (LCR), los niveles de lincomicina alcanzados en el LCR pueden resultar inadecuados para el tratamiento de la meningitis. Por consiguiente, el medicamento no deberá usarse en el tratamiento de la meningitis.

En caso de que se requiera una terapia prolongada con lincomicina, deberán ejecutarse pruebas tanto de la función hepática como de la función renal.

El uso de antibióticos puede dar como resultado el crecimiento exacerbado de microorganismos no susceptibles, particularmente de levaduras.

La lincomicina no deberá inyectarse por vía I.V. a manera de bolo. En su lugar, deberá infundirse en la forma descrita en la Sección **4.2 Posología y método de administración**.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha revelado que la lincomicina posee propiedades bloqueadoras neuromusculares que pueden intensificar la acción de otros bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, la lincomicina deberá usarse con cautela en pacientes que reciban tales agentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. Véase **4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso.**

En humanos, la lincomicina atraviesa la placenta y alcanza niveles séricos en el cordón umbilical que son aproximadamente 25% de los niveles séricos maternos. No ocurre ninguna acumulación significativa en el fluido amniótico. Existen pocos datos sobre la administración de lincomicina en mujeres embarazadas. Luego de un seguimiento de hasta siete años después del nacimiento, la prole de 302 pacientes tratadas con lincomicina en diversas etapas del embarazo no reveló incrementos en las anomalías congénitas ni retardo en el desarrollo, en comparación con el grupo de control. La lincomicina deberá usarse durante el embarazo únicamente si es claramente necesario.

Se ha informado que la lincomicina aparece en la leche materna humana en concentraciones de 0,5 - 2,4 mcg/mL.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir u operar maquinarias

No se realizaron estudios para determinar el efecto de lincomicina sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

<u>Clasificación de órganos y sistemas</u>	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Colitis pseudomembranosa, Colitis por <i>Clostridium difficile</i> , infección vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, leucopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, angioedema, enfermedad del suero
Trastornos cardíacos	Paro cardiorrespiratorio ^a
Trastornos vasculares	Hipotensión ^b , tromboflebitis ^c
Trastornos gastrointestinales	Esofagitis ^d , diarrea, náuseas, vómitos, malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, erupción, urticaria, prurito
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Absceso estéril en el lugar de la inyección ^e , induración en el lugar de la inyección ^e , dolor en el lugar de la inyección ^e ,

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

<u>Clasificación de órganos y sistemas</u>	Reacciones Adversas al Medicamento
	irritación en el lugar de la inyección ^c

- Se ha informado en raras ocasiones después de una administración intravenosa demasiado rápida.
- Después de la administración parenteral, particularmente después de una administración demasiado rápida.
- Se han informado eventos con la inyección intravenosa.
- Se han informado eventos con las preparaciones orales.
- Informado con la inyección intramuscular.

4.9 Sobredosificación

Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal no remueven eficazmente la lincomicina de la sangre.

En caso de sobredosis, debe suspenderse la lincomicina. Se debe administrar tratamiento sintomático y de apoyo general hasta que se produzca la eliminación renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción:

Lincomicina es un antibiótico producido a través de la fermentación de *Streptomyces lincolnensis*. Lincomicina inhibe la síntesis de la proteína bacteriana al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Lincomicina es predominantemente bacteriostática in vitro. La actividad antibacteriana de lincomicina parece correlacionarse mejor con el período de tiempo en el cual la concentración del principio activo permanece sobre la CIM del organismo infeccioso.

Mecanismo de resistencia

La resistencia cruzada entre lincomicina y clindamicina es completa. A menudo la resistencia en estafilococos y estreptococos se debe mayormente a la metilación de nucleótidos específicos en el ARN 23S de la subunidad ribosómica 50S, la cual puede determinar la resistencia cruzada a macrólidos y estreptograminas B (fenotipo MLS_B). Los aislados resistentes a macrólidos de estos organismos se deben analizar en caso de existir resistencia inducible a lincomicina/clindamicina utilizando la prueba de la zona D.

Metodología para determinar la susceptibilidad in vitro a lincomicina

El análisis de susceptibilidad se debe realizar utilizando métodos de laboratorio estandarizados, como los descritos por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) o el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST). Debido a que CLSI y EUCAST no han establecido valores críticos de susceptibilidad para lincomicina, se debe analizar clindamicina en su lugar. La resistencia a lincosamidas puede ser inducible mediante macrólidos en estafilococos resistentes a

macrólidos, *Streptococcus pneumoniae* y estreptococos beta hemolíticos. Los aislados resistentes a macrólidos de estos organismos se deben analizar en caso de existir resistencia inducible a clindamicina utilizando la prueba de la zona D u otra metodología estándar.

Criterios interpretativos de susceptibilidad de dilución y difusión con discos del CLSI para clindamicina

Organismo	Criterios Interpretativos de Susceptibilidad					
	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM en µg/mL)			Difusión con Discos (Diámetros de la Zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,5	1–2	≥4	≥21	15–20	≤14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , estreptococos β-hemolíticos y estreptococos del grupo viridans	≤0,25	0,5	≥1	≥19	16–18	≤15
Bacterias anaeróbicas	≤2	4	≥8	NA	NA	NA

Contenido del disco: 2 µg.

Los criterios interpretativos de la CIM para anaerobios se basan en la dilución en agar.

NA=no aplica.

La validez de los métodos de análisis de dilución y difusión con discos se debe verificar utilizando cepas de control de calidad (CC), como lo indica el CLSI. Los límites aceptables al analizar clindamicina frente a estos organismos, se mencionan en la siguiente tabla.

Rangos de Control de Calidad para los Análisis de Susceptibilidad de Clindamicina (CLSI)

Organismo	Rango de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM en µg/mL)	Rango de Difusión con Discos (Diámetros de la Zona en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	NA
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	NA	24–30
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	19–25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,5–2	NA
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2–8	NA
<i>Eggerthella lenta</i>	0,06–0,25	NA

ATCC 43055

Los rangos de CIM para bacterias anaeróbicas se basan en la dilución en agar.

NA=No aplica

ATCC® es una marca registrada de la Colección de Cultivos Tipo de EE. UU.

Criterios interpretativos de susceptibilidad de dilución y difusión con discos del EUCAST para clindamicina

Organismo	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM en µg/mL)		Difusión con Discos (Diámetros de la Zona en mm)	
	S	R	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,25	>0,5	≥22	<19
Grupos A, B, C, G de <i>Streptococcus</i>	≤0,5	>0,5	≥17	<17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5	>0,5	≥19	<19
Estreptococos del grupo viridans	≤0,5	>0,5	≥19	<19
Anaerobios grampositivos (excepto <i>Clostridium difficile</i>)	≤4	--	NA	NA
Anaerobios gramnegativos	≤4	--	NA	NA

Contenido del disco: 2 µg.

Los criterios interpretativos de la CIM para anaerobios se basan en la dilución en agar.

NA=no aplicable.

Rangos de control de calidad para los análisis de susceptibilidad de clindamicina (EUCAST)

Organismo	Rango de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM en µg/mL)	Rango de Difusión con Discos (Diámetros de la Zona en mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23-29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	22-28

NA=No aplica

ATCC® es una marca registrada de la Colección de Cultivos Tipo de EE. UU.

Espectro Antibacteriano

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar de forma geográfica y con el tiempo para especies seleccionadas, y la información local sobre la resistencia es conveniente, especialmente al tratar infecciones severas. Según sea necesario, se debe solicitar asesoramiento especializado cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable, en al menos algunos tipos de infecciones.

Lincomicina tiene resistencia cruzada con clindamicina. Se ha observado una disminución en la susceptibilidad a clindamicina/lincomicina a lo largo del tiempo, en particular entre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y en algunas especies de *Clostridium*.

Comúnmente, los organismos que son susceptibles a lincomicina incluyen:

Bacterias grampositivas aeróbicas y facultativas:

Staphylococcus aureus (solamente cepas susceptibles a meticilina); *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; estreptococos del grupo viridans; *Corynebacterium diphtheriae*.

Bacterias anaeróbicas y microaerófilas:

Clostridium perfringens; *Clostridium tetani*; *Propionibacterium acnes*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración oral de una dosis única de 500 mg de lincomicina en ayunas produce un nivel sérico pico promedio de 5,3 µg/mL 2 horas después de la dosis. La administración realizada inmediatamente después de una comida reduce la absorción oral.

La administración intramuscular de una dosis única de 600 mg de lincomicina produce niveles séricos pico promedios de 11,6 µg/mL a los 60 minutos y mantiene niveles terapéuticos durante 17 a 20 horas para los organismos grampositivos más susceptibles. La excreción urinaria después de esta dosis varía de un 1,8 por ciento a un 24,8 por ciento (media: 10,3 por ciento).

Una infusión intravenosa de 600 mg de lincomicina durante dos horas logra niveles séricos pico promedios de 15,9 µg/mL y produce niveles terapéuticos durante 14 horas para los organismos grampositivos más susceptibles. La excreción urinaria varía de un 4,9 por ciento a un 23,3 por ciento (media: 15,1 por ciento).

La vida media biológica después de la administración intramuscular es de aproximadamente 5 horas. La vida media sérica de lincomicina se puede prolongar en pacientes con deterioro severo de la función renal en comparación con pacientes con función renal normal. En pacientes con función hepática anormal, la vida media sérica puede ser dos veces más larga que en pacientes con función hepática normal. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son efectivas en la remoción de lincomicina del suero.

Los estudios a nivel tisular indican que la bilis es una vía de excreción importante. Se han demostrado niveles significativos en la mayoría de los tejidos corporales. Aunque al parecer

lincomicina se esparce en el líquido cefalorraquídeo (CSF), los niveles de lincomicina en el CSF no parecen ser adecuados para el tratamiento de la meningitis.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los datos no clínicos provenientes de los estudios convencionales sobre toxicidad, genotoxicidad, carcinogénesis y toxicidad reproductiva y del desarrollo con administración repetida, no han identificado ningún riesgo particular para los humanos. No se observó toxicidad del desarrollo cuando se administraron dosis mayores a 6 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) a ratas preñadas durante el período de organogénesis. No se observaron efectos en la fertilidad en ratas a las que se les administró lincomicina 1,2 veces la MRHD.

6. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Solución Inyectable: alcohol bencílico y agua para inyección.
Cada mL de solución contiene 9mg de alcohol bencílico.

Cápsulas: talco, estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

La combinación en una solución para infusión de lincomicina con novobiocina, o con kanamicina, o con fenitoína, da lugar en cada caso a una incompatibilidad física. Se recomienda no mezclar a la solución inyectable con otras soluciones.

6.3 Vida útil

Cápsulas: 48 meses

Solución Inyectable: 36 Meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución Inyectable: Externo: Caja de cartón

Interno: Vial de vidrio tipo I

Tapón de caucho de bromobutilo de color rojo-marrón

Presentación comercial: Caja x 25 viales x 1ml C/U (300mg/ml) + inserto

Caja x 2 y 25 viales x 2ml C/U (600mg/2ml) + inserto

Caja x 6 viales x 1 ml C/U (300mg/ml)+

inserto
Caja x 6 viales x 2 ml C/U (600mg/2ml)+
inserto

Muestra médica: Caja x 1 vial x 2ml (600mg/2ml)

Cápsulas: Externo: Caja de cartón
Interno: Blíster de PVC /foil de aluminio
Presentación comercial: Caja x 3 blíster x 4 cápsulas C/U + inserto
Caja x 1,2,3 blíster x 6 cápsulas C/U + inserto
Caja x 2 blíster x 8 cápsulas C/U + inserto
Caja x 10, 50 blíster x 10 cápsulas C/U + inserto
Caja x 1 blíster x 16 cápsulas C/U + inserto

6.6 Instrucciones para el uso/manipulación

Ninguna

Solución Inyectable: Fabricado por: Pfizer Manufacturing Belgium N.V, Puurs, Bélgica

Cápsulas: Fabricado por: Pfizer S.A. de C.V., Toluca, México.

Bajo licencia y control de Pfizer Inc., Nueva York, USA.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda, Quito – Ecuador

Venta bajo receta médica.

Basado en el documento: CDSv3.0 con fecha 13 de febrero del 2018

Nombre del documento: Clorhidrato de lincomicina

Número del documento: 3.0

Fecha: 13 de febrero del 2018

Reemplaza: 10 de mayo del 2017