



LINCOCINE 600 mg, solution injectable, B/1/2ml

Date:12/2019, version 0.03

Marché de référence : France

Tunisie

MENTIONS LEGALES LONGUES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LINCOCINE 600 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lincomycine

Quantité correspondant à lincomycine..... 600 mg

Pour une ampoule de 2 ml.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lincomycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections sévères, dues aux germes définis dans la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques comme sensibles dans leurs manifestations :

- O.R.L.,
- bronchopulmonaires,
- stomatologiques,
- cutanées,
- génitales,
- ostéoarticulaires,
- abdominales post-chirurgicales,
- septicémiques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie intramusculaire

- Adultes : 600 à 1 800 mg/24 h
- Enfants de plus de 30 jours : 10 à 20 mg/kg/24h

Perfusion intraveineuse

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVEINEUSE DIRECTE.

- chez l'adulte : 600 mg (2 ml) 2 à 3 fois par 24 h, dans une perfusion lente de solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium, en suivant les modalités d'administration définies ci-dessous.
- cette posologie peut être augmentée en fonction de la nature et de la gravité de l'infection.
- chez l'enfant de plus de 30 jours : en fonction de la nature et de la gravité de l'infection : 10 à 20 mg/kg et par 24 h. La dose totale journalière sera fractionnée en 2 ou 3 administrations, en perfusion lente dans une solution isotonique de glucose ou de chlorure de sodium.

Mode d'administration

Pour l'administration en perfusion intraveineuse, les proportions à respecter sont les suivantes :

Dose minimum	Volume de diluant minimum	Temps de perfusion
600 mg	100 ml	1 heure
1g	100 ml	1 heure
2g	200 ml	2 heures
3g	300 ml	3 heures
4g	400 ml	4 heures

Incompatibilités

Voir rubrique 6.2.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à la clindamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les infections méningées, même à germes sensibles, ne sont pas une indication, en raison d'une diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le L.C.R.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* ont été rapportées avec la plupart des agents antibactériens, incluant la lincomycine. Leur sévérité peut aller de la diarrhée légère à la colite fatale. Le traitement par un agent antibactérien modifie la flore normale du côlon conduisant à une prolifération bactérienne due à *C Difficile*.

Des réactions d'hypersensibilité sévères, notamment des réactions anaphylactiques et des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème polymorphe ont été rapportés chez les patients traités par la lincomycine. Si une réaction anaphylactique ou une réaction cutanée sévère se produit, le traitement par la lincomycine doit être interrompu et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

C Difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de diarrhées. Les souches de *C Difficile* produisant des hypertoxines conduisent à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, car ces infections peuvent être résistantes aux traitements antibiotiques et nécessiter une colectomie. Les diarrhées dues à *Clostridium difficile* doivent être suspectées chez tous les patients présentant une diarrhée suite à la prise d'antibiotique. Une attention particulière devra être portée sur les antécédents médicaux car de telles diarrhées ont été observées 2 mois après administration du traitement antibiotique.

Toute diarrhée grave, survenant même plusieurs semaines après l'arrêt des médicaments, doit être à priori, imputée au traitement. L'administration de produits favorisant la stase fécale doit alors être évitée. Cette diarrhée impose l'arrêt du traitement, et les formes graves l'hospitalisation. Il est recommandé de pratiquer un examen endoscopique.

Les cas bénins présentant une altération légère de la muqueuse peuvent régresser par simple arrêt du traitement. Les cas modérés ou graves, outre un traitement symptomatique sous surveillance médicale stricte, justifient l'administration orale de vancomycine (chez l'adulte : 125 à 500 mg 4 fois/jour pendant cinq à dix jours) ou à défaut de métronidazole (750 mg 2 fois/jour pendant le même temps).

L'utilisation d'antibiotiques peut favoriser l'émergence de germes non sensibles, en particulier les levures.

Précautions d'emploi

- La lincomycine ne doit pas être injectée par voie intraveineuse en bolus mais doit être perfusée comme décrit dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.
- Ne pas administrer aux colitiques (voir « Mises en garde »).
- A utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies.
-
- Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des tests hépatiques et de la fonction rénale.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie de la lincomycine est augmentée. Il est donc recommandé d'adapter les posologies en fonction des taux sériques régulièrement dosés.
- Ce médicament contient 18,9 mg/2 ml d'alcool benzylique. L'alcool benzylique, un conservateur, a été associé à des effets indésirables graves dont celui du « syndrome de respiration haletante » (ou « gasping syndrome ») et de décès dans la population pédiatrique. Bien qu'aux doses thérapeutiques usuelles les quantités d'alcool benzylique délivrées sont considérablement plus faibles que les doses à l'origine du « syndrome de respiration haletante », la quantité minimale d'alcool benzylique pour laquelle une toxicité peut survenir n'est pas connue. Le risque de toxicité par l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité de détoxification hépatique du produit. Les prématurés et nouveau-nés de faible poids ont davantage de risques de présenter une toxicité. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. (Voir rubrique 4.3 Contre-indications).

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

Associations contre-indiquées

+ Erythromycine

Ne pas associer à l'érythromycine pour éviter un antagonisme possible.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Curares

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

Associations à prendre en compte :

INTERACTION AVEC LES EXAMENS PARACLINIQUES

La lincomycine peut interférer sur le dosage des phosphatases alcalines de sérum.

Les valeurs obtenues sont alors faussement élevées.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de la lincomycine chez la femme enceinte sont limitées. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la lincomycine au cours de la grossesse. En effet, bien que les données cliniques soient rassurantes, elles sont en nombre limité et les données animales sont insuffisantes.

L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Allaitement

Compte tenu du profil de tolérance de ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament (voir rubrique 4.3).

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

Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de la lincomycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés, qui peuvent être liés à la lincomycine, sont listés ci-dessous selon la classification par système-organe et par leur fréquence : très fréquent (> 1/10), fréquent (1/100, < 1/10), peu fréquent (1/1 000, < 1/100), rare (1/10 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Classe Système- Organe	Très Fréquent (> 1/10)	Fréquent (> 1/100 à < 1/10)	Peu Fréquent (> 1/1 000 à < 1/100)	Rare (> 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Vaginite			Colite pseudomembraneuse, colite à <i>Clostridium Difficile</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique						Pancytopénie, Agranulocytose, anémie aplasique, neutropénie, leucopénie, purpura thrombopénique
Affections du système immunitaire						Réaction anaphylactique, angioedème, maladie sérique
Affections cardiaques						Arrêt cardio-respiratoire ^a
Affections vasculaires						Hypotension ^b , thrombophlébite ^c
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, nausée, vomissement				Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires						Ictère, anomalies des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, urticaire	Prurit		Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au						Collection aseptique au site d'injection ^d , induration au site d'injection ^d , douleur au

site d'administration						site d'injection ^d , irritation au site d'injection ^d
a. De rares cas ont été rapportés après une administration intraveineuse trop rapide. b. Après une administration parentérale, en particulier après une administration trop rapide. c. Cet événement a été rapporté avec l'injection intraveineuse. d. Rapporté avec l'injection intramusculaire.						

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 le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, des réactions gastro-intestinales peuvent apparaître, incluant douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. De plus, des cas légers et transitoires de fatigue, vertige, étourdissement, hypotension, dyspnée, paresthésie péri-orale, somnolence, démangeaison ont également été rapportés.

En cas d'administration par voie intraveineuse de fortes doses non diluées, des cas d'arrêts cardiopulmonaires ont été rapportés. Ces effets indésirables n'apparaissent pas lorsque le médicament est administré lentement et est dilué (voir rubrique 4.2).

Il n'existe pas d'antidote connu. Le traitement doit être symptomatique et adapté.

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 : Lincosamides, code ATC : J01FF02.

La lincomycine est un antibiotique de la famille des lincosamides.

Mécanisme d'action

La lincomycine est un antibiotique produit par la fermentation de *Streptomyces lincolnensis*. La lincomycine inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien. La lincomycine est principalement bactériostatique.

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique

Le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie entre deux administrations (%T > CMI), est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité de la lincomycine.

Mécanisme de résistance

La résistance à la lincomycine est le plus souvent due à une altération de la cible bactérienne, par des mutations au site de fixation de l'antibiotique sur l'ARNr ou à la méthylation de nucléotides spécifiques de l'ARN 23S dans la sous-unité 50S du ribosome. Ces altérations peuvent déterminer la résistance croisée aux macrolides et aux streptogramines B (phénotype MLS_B). Par ailleurs, la résistance à la lincomycine peut être due à l'efflux actif.

La résistance à la lincomycine peut être inductible par des macrolides chez des souches bactériennes résistantes aux macrolides.

Il existe une résistance croisée entre la clindamycine et la lincomycine.

L'incidence de la résistance à la lincomycine est plus élevée parmi les souches de staphylocoques résistants à la méticilline et les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Concentrations critiques

Selon le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) : S ≤ 2 mg/l ; R > 8 mg/l.

Spectre d'activité antibactérienne

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes	
<u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Staphylococcus méticilline-sensible</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	
Anaérobies <i>Actinomyces</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i>	
Autres Leptospires <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> (résistance acquise \geq 10%)	
Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i> <i>Erysipelothrix rhusopathiae</i> <i>Staphylococcus méticilline-résistant</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i>	
Aérobies à Gram négatif <i>Campylobacter coli</i> <i>Legionella sp.</i>	
Anaérobies <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> (autres que <i>perfringens</i> et <i>difficile</i>) <i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	
Autres <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i>	
<u>ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u>	

Aérobies à Gram positif

Corynebacterium jeikeium
Corynebacterium urealyticum
Enterococcus sp. (autres que *Enterococcus faecium*)
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
Rhodococcus equi

Aérobies à Gram négatif

Bacilles à Gram négatif
Haemophilus sp.
Branhamella catarrhalis
Neisseria sp.
Pasteurella sp.

Anaérobies

Clostridium difficile

Autres

Mycobactéries
Ureaplasma urealyticum

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie intramusculaire de 600 mg de lincomycine, la concentration sérique maximale est obtenue au bout de une à deux heures. Elle varie entre 8,0 et 18,0 µg/ml.

Distribution

La lincomycine se distribue largement dans tout l'organisme, sans, semble-t-il, se concentrer dans un organe particulier.

Passage dans le lait maternel : la lincomycine est retrouvée dans le lait maternel à des concentrations de 0,5 à 2,4 µg/ml.

La demi-vie est comprise entre 4 et 6 heures en moyenne.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70%.

Le taux dans le L.C.R. est faible : (voir rubrique 4.3).

La lincomycine passe la barrière placentaire.

La diffusion dans l'os est excellente.

Biotransformation

Le métabolisme de la lincomycine se situe dans le foie.

Élimination

La lincomycine est excrétée par les urines et la bile, et est retrouvée dans les fécès.

L'excrétion biliaire est très importante, et les concentrations obtenues sont deux à six fois plus importantes que la concentration sanguine. Elles diminuent en cas d'insuffisance hépatique.

L'excrétion urinaire varie selon le mode d'administration :

- 1,8 à 24,8 % après une dose I. M. unique de 600 mg (moyenne 17,3 %)
- 4,9 à 20,3 % après perfusion de 600 mg en 2 h (moyenne 13,8 %)

L'élimination dans les fécès est de 4 à 14 % d'une dose administrée par voie parentérale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de

risque particulier pour l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé dans une étude menée chez des rats traités avec plus de 55 fois la plus forte dose recommandée chez l'homme qui est de 8 g/jour.

Aucun effet sur la survie de la descendance n'a été observé de la naissance au sevrage dans des études réalisées chez le rat utilisant des doses orales de lincomycine jusqu'à 1 000 mg/kg (7,5 fois la dose humaine maximale qui est de 8 g/jour).

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats ayant reçu de la lincomycine à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool benzylique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments autres que ceux précisés à la rubrique 4.2.

Il existe une incompatibilité physicochimique avec la novobiocine, la kanamycine et la phénytoïne.

6.3. Durée de conservation

3 ans pour les ampoules seules et deux ans pour les boîtes comportant seringue et aiguille stérile.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de condition particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule(s) en verre de 2 ml. Boîte de 1 ampoule

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

PFIZER TUNISIE

Immeuble royal garden, Avenue Erriel, Cité les pins. Les Berges du lac 2
Tunis – 1053 – Tunisie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lincocine 600 mg, solution injectable, boîte de 1 ampoule de 2ml: **ST9253131**

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

Date de première autorisation : 16 février 2006

Date de dernier renouvellement : 16 février 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21 novembre 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.