

## **MONOGRAPHIE**

### **LINCOCIN\***

**Solution stérile à 300 mg/mL de lincomycine pour injection, USP**

**Capsules à 500 mg de chlorhydrate de lincomycine pour injection, USP**

**Antibiotique**

Pfizer Canada Inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

N° de contrôle : 119402

Date de préparation :  
17 septembre 2003

Date de révision :  
19 mars 2008

\* M.C. de Pharmacia & Upjohn Company LLC  
Pfizer Canada Inc., licencié  
© Pfizer Canada Inc., 2008

## **LINCOCIN\***

**Solution stérile à 300 mg/mL de lincomycine pour injection, USP**

**Capsules à 500 mg de chlorhydrate de lincomycine pour injection, USP**

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

**Antibiotique**

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le chlorhydrate de lincomycine inhibe la synthèse des protéines en empêchant la liaison des ARN-s aminoacyles et du complexe ribosomique messager au niveau de l'unité ribosomique 50 S.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine) est indiqué dans le traitement d'infections graves dues aux bactéries Gram-positives sensibles (staphylocoques, y compris staphylocoques sécrétant de la pénicillinase, streptocoques et pneumocoques), lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme est résistant aux autres antibiotiques.

Il est aussi indiqué dans le traitement de l'ostéomyélite, lorsque le microorganisme est sensible à son action.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Comme tout autre médicament, LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine) est contre-indiqué chez les patients ayant manifesté antérieurement des réactions d'hypersensibilité au médicament

ou chez ceux ayant eu des réactions d'hypersensibilité à la clindamycine (Dalacin C) ou à d'autres constituants du produit.

LINCOCIN ne doit pas être administré aux personnes ayant déjà eu une candidose (ou moniliase).

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus vaste expérience clinique, LINCOCIN n'est pas indiqué chez le nouveau-né.

### **MISES EN GARDE**

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine). Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation de côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi

qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir « Réactions indésirables »).

Ne pas administrer LINCOCIN par voie intraveineuse, sous forme non diluée. Les doses intraveineuses de LINCOCIN doivent être données en perfusion, sur une période de 30 à 120 minutes. Des cas d'arrêt cardiopulmonaire ont été rapportés lors du traitement d'une endocardite grave, après l'administration rapide de fortes doses intraveineuses (de plus de 4 g), sous forme non diluée. Cette réaction ne se produit pas lorsque le médicament est dilué selon les instructions de la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

Ce produit contient de l'alcool benzylique, que l'on a associé à un syndrome de halètement fatal (« gasps ») chez les enfants prématurés.

## **PRÉCAUTIONS**

### **GÉNÉRALITÉS**

Utiliser LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine) avec précaution dans le cas des personnes qui présentent des antécédents de maladie gastro-intestinale et, en particulier, de colite.

On déconseille l'utilisation de LINCOCIN pour traiter la méningite, du fait que la concentration du médicament dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas suffisante pour combattre l'infection.

Aucune anomalie rénale ou neurologique grave n'a été signalée jusqu'à présent. Aucun signe d'ototoxicité ne s'est manifesté chez le grand nombre de patients traités par LINCOCIN.

## **UTILISATION EN OBSTÉTRIQUE ET CHEZ LES MÈRES ALLAITANTES**

On n'a noté aucune réaction indésirable sur la survie de la progéniture de la naissance au sevrage dans le cadre des études menées chez des rates auxquelles on avait administré par voie orale des doses maximales de lincomycine de 1 000 mg/kg (7,5 fois la dose maximale de 8 g/jour administrée à l'homme). Aucun effet tératogène n'a été signalé dans une étude conduite sur des rats ayant reçu plus de 55 fois la dose maximale de 8 g/jour recommandée chez l'humain.

Chez l'humain, la lincomycine traverse le placenta et contribue à des taux sériques ombilicaux d'environ 25 % les taux sériques maternels. Aucune accumulation significative ne se produit dans le liquide amniotique.

Une expérience limitée, portant sur 322 femmes enceintes ayant reçu LINCOCIN per os à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant sept jours, n'a révélé aucune réaction indésirable ni pour la mère, ni pour le fœtus. Cent dix patientes ont été traitées au cours de leur premier trimestre, 105 au cours de leur deuxième trimestre et 107 au cours de leur dernier trimestre. Toutes ces patientes étaient atteintes de cervicite et/ou de vaginite, d'origine bactérienne, conjointement à leur grossesse.

Cent douze des enfants de ces patientes, âgés de six ans et demi à sept ans et demi, ont été examinés et comparés à un groupe témoin de 65 enfants du même âge, nés dans le même hôpital. Le traitement au LINCOCIN n'a pas produit d'anomalies (physiques, dentaires ou du point de vue du développement) pouvant être attribuées au médicament, en comparaison avec le groupe témoin.

On a signalé la présence de LINCOCIN dans le lait maternel à des concentrations de 0,5 à 2,4 µg/mL. Ainsi, il importe d'évaluer soigneusement les bienfaits et les risques du traitement à la lincomycine chez les femmes enceintes et/ou qui allaitent.

## **PATIENTS PRÉSENTANT DES MALADIES ET ÉTATS PARTICULIERS**

La demi-vie sérique de LINCOCIN augmente chez les personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique. On doit donc envisager de réduire la fréquence d'administration chez ces patients.

À cause de données insuffisantes à l'heure actuelle sur les patients ayant des antécédents de maladie endocrinienne ou métabolique, l'emploi de LINCOCIN chez ces patients n'est pas recommandé, à moins que des circonstances cliniques particulières ne l'imposent. L'efficacité de LINCOCIN comme traitement prophylactique du rhumatisme articulaire aigu n'a pas été établie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les études in vitro ont révélé une activité antagoniste de LINCOCIN et de l'érythromycine. On doit donc éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.

On doit utiliser LINCOCIN avec précaution chez les patients recevant des agents de blocage neuromusculaire, car on a démontré que LINCOCIN possède également des propriétés de blocage neuromusculaire risquant de renforcer l'action de ces agents.

## **ANALYSES DE LABORATOIRE**

L'emploi d'antibiotiques se traduit quelquefois par une prolifération de germes insensibles à leur action, particulièrement de levures. En cas de surinfection, on doit prendre les mesures appropriées pour la combattre. On n'a pas pu établir de relation directe entre le médicament et des affections hépatiques. Cependant, on conseille de procéder à des épreuves fonctionnelles du foie et des reins chez tous les patients devant être traités pendant plus d'une ou deux semaines. En

présence d'une épreuve anormale, on doit arrêter le médicament, à moins que le médecin, considérant la gravité du cas, n'en décide autrement.

Au cours d'études cliniques portant sur LINCOCIN utilisé dans le traitement de maladies infectieuses, quelques cas de neutropénie et/ou de leucopénie ont été rapportés. On n'a signalé aucun cas de toxicité irréversible à l'égard du système hématopoïétique, mais il est recommandé d'obtenir des hémogrammes dès le début du traitement et de renouveler ces analyses périodiquement, au cours du traitement au LINCOCIN.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

On a signalé les réactions indésirables suivantes avec l'utilisation de LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine) :

1. Réactions gastro-intestinales - Nausées, vomissements, œsophagite, colite, diarrhée persistante et douleurs abdominales. Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été observés. Les symptômes associés aux MACD sont variés : diarrhée aqueuse ou sévère, fièvre, crampes abdominales et leucocytose. Ces symptômes peuvent s'accompagner de sang et de mucus dans les selles et évoluer vers la péritonite, l'état de choc et le syndrome colectasique si le traitement antibiotique en cause n'est pas arrêté ou si l'affection n'est pas traitée (voir « Mises en garde »).
2. Réactions hématopoïétiques - Neutropénie, leucopénie, agranulocytose et purpura thrombocytopénique. On a signalé de rares cas d'anémie aplasique et de pancytopénie dans lesquels la responsabilité de la lincomycine ne pouvait pas être écartée.
3. Réactions d'hypersensibilité - Œdème angioneurotique, maladie du sérum et anaphylaxie, en particulier chez certains patients sensibles à la pénicilline. On a signalé de rares cas

d'érythème polymorphe, certains ressemblant au syndrome de Stevens-Johnson, associés à l'administration de LINCOCIN.

4. Membranes cutanées et muqueuses - Prurit, éruptions cutanées, urticaire, vaginite et de rares cas de dermatite exfoliative et vésiculobulleuse.
5. Foie - On a observé des ictères et des cas d'épreuves anormales de la fonction hépatique (en particulier, élévation de la transaminase sérique) durant des traitements avec la lincomycine.
6. Réactions cardiovasculaires - On a signalé des cas d'hypotension à la suite d'une administration parentérale, en particulier après une administration trop rapide.

On a aussi signalé de rares cas d'arrêt cardio-pulmonaire après une administration intraveineuse trop rapide (voir « Posologie et mode d'administration »).

7. Réactions locales - Les réactions suivantes ont été observées après l'injection intramusculaire : irritation locale, douleur, induration et formation d'un abcès stérile. On a également rapporté des cas de thrombophlébite suite à l'injection intraveineuse. Ces réactions peuvent être minimisées si on utilise l'injection intramusculaire profonde et si on évite les sondes à demeure par voie intraveineuse.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage important n'a été signalé, mais, le cas échéant, des effets secondaires gastro-intestinaux pourraient survenir, entre autres, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée.

On doit traiter le surdosage au moyen d'un simple lavage gastrique. Aucun antidote spécifique n'est connu.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent pas efficacement la lincomycine du sang.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

|                     | <b><u>Voie intramusculaire</u></b><br><b>(Solution stérile)</b> | <b><u>Voie intraveineuse</u></b><br><b>(Solution stérile)</b>  |
|---------------------|---|--|
| Adultes             | 600 mg (2 mL)<br>q 24 h   | 600 mg (2 mL) toutes<br>les 8 à 12 heures**.<br>Administer en<br>perfusion dans au moins<br>250 mL d'eau à 5 % de glucose ou de<br>solution physiologique,<br>sur une période de 30 à 120 minutes. |
| Infection<br>sévère | 600 mg (2 mL)<br>q 12 h   |  |
| Enfants*            | 10 mg/kg<br>q 24 h  | 10 à 20 mg/kg/jour en<br>deux ou trois doses et de<br>8 à 12 heures d'inter-<br>valle. Administrer en perfusion<br>diluée comme pour l'adulte.   |
| Infection<br>sévère | 10 mg/kg<br>q 12 h  |  |

\* Âgés de plus d'un mois.

\*\* On peut augmenter ces doses dans les cas d'infections plus sévères. Des doses atteignant 8,4 g par jour, pendant sept jours, réparties en quatre doses de 2 100 mg et administrées en perfusion dans 250 mL de solution physiologique, sur une période de 120 minutes, ont été bien tolérées par des volontaires sains.

Dans les infections à streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, il importe de poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque d'apparition ultérieure de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite.

Lorsqu'il est essentiel d'administrer de la lincomycine à des patients atteints d'une insuffisance rénale grave, on veillera à utiliser une dose correspondant à 25 à 30 % de la dose recommandée pour les patients dont la fonction rénale est normale.

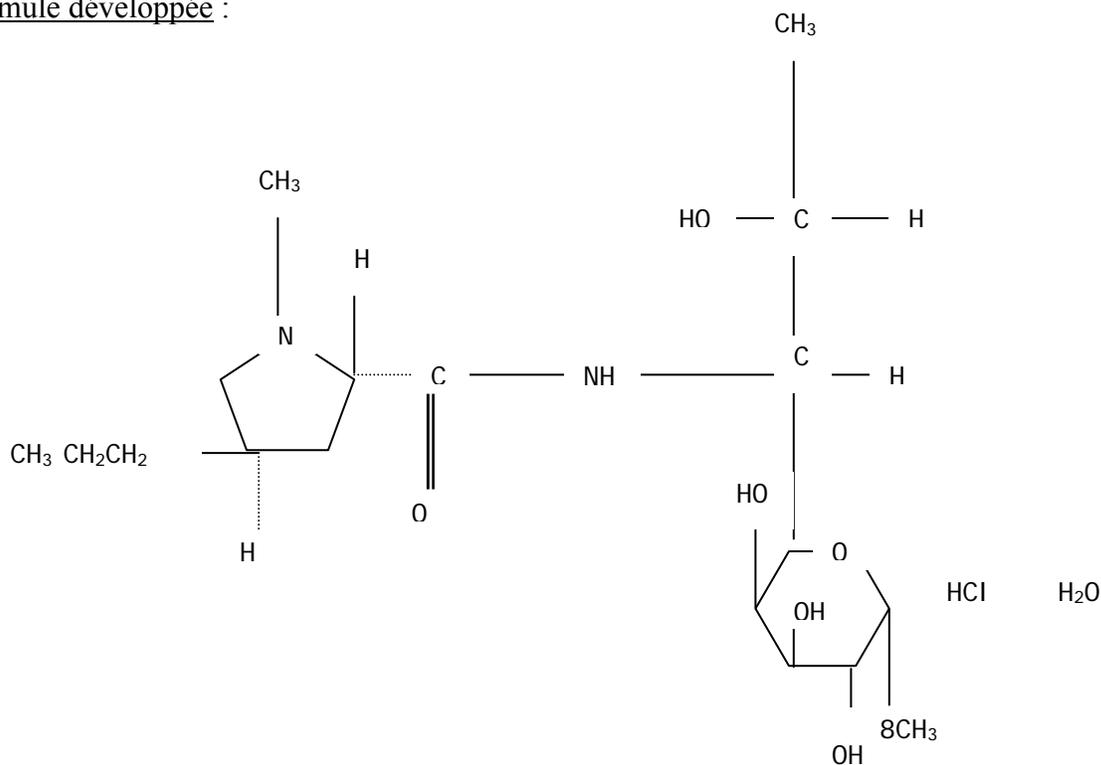
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE ACTIVE

Dénomination commune : Chlorhydrate monohydraté de lincomycine

Dénomination chimique : monochlorhydrate de 6,8-didéoxy-6-({[(2*S*,4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl} amino)-1-thio-D-érythro- $\alpha$ -D-galacto-octopyranoside de méthyle monohydrate

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S.HCl.H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 461,01  
443 (anhydre)

## **DESCRIPTION**

La lincomycine, un antibiotique produit par *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis*, diffère sur le plan chimique des autres antibiotiques disponibles en clinique à l'exception de son dérivé semi-synthétique, la clindamycine (Dalacin C), et est isolée sous forme d'un solide cristallin blanc.

Le chlorhydrate de lincomycine reste stable à l'état de poudre et en solution aqueuse pendant au moins 24 mois. Il est facilement soluble dans l'eau à la température ambiante et à des concentrations atteignant jusqu'à 500 mg/mL. On peut maintenir la stabilité physique des solutions aqueuses, aux concentrations médicamenteuses allant jusqu'à 345 mg/mL, même à des températures descendant jusqu'à 4 °C. Sa solubilité dans l'éthanol à 95 % est de 80 mg/mL.

## **SOLUTIONS RECONSTITUÉES**

LINCOCIN (600 mg – 2 mL et 1 800 mg – 6 mL) est compatible avec 500 mL des solutions suivantes pendant une période de 24 heures à la température ambiante :

5 % de dextrose dans l'eau

5 % de dextrose dans une solution physiologique

10 % de dextrose dans l'eau

Solution de Ringer

10 % de dextrose dans une solution physiologique

Sucre inverti 10 %

Polysal M avec dextrose 5 %

Lactate de sodium 1/6 molaire

Les résultats de l'étude effectuée pour déterminer la compatibilité de LINCOCIN avec ces solutions n'ont indiqué aucun changement appréciable du pH du mélange ni aucune perte d'activité du produit lorsque ce dernier est dilué selon les indications ci-dessus.

### **Incompatibilités**

Associées à la lincomycine dans une solution de perfusion, la novobiocine, la kanamycine et la phénytoïne sont incompatibles avec la lincomycine. En raison des nombreux facteurs pouvant entrer en ligne de compte dans les données de compatibilité médicamenteuse, il faut savoir que cette liste n'est pas forcément complète.

### **Stabilité et conservation**

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C, à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION**

LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine) se présente sous les formes suivantes :

Solution stérile : Un mL renferme du LINCOCIN (chlorhydrate monohydraté de lincomycine) correspondant à 300 mg de base de lincomycine, 9,45 mg d'alcool benzylique et de l'eau pour injection, q.s. Flacons de 2 mL.

Capsules : Une capsule dosée à 500 mg renferme du LINCOCIN (chlorhydrate monohydraté de lincomycine) correspondant à 500 mg de base de lincomycine. Flacons de 100 capsules.

## MICROBIOLOGIE

Les études in vitro indiquent que le spectre d'activité de LINCOCIN couvre : *Micrococcus* (*Staphylococcus*) *aureus*, *Staphylococcus albus*, *Streptococcus β-hemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* et *Corynebacterium diphtheriae*. Les concentrations inhibitrices minimales de ces microorganismes sont données dans le Tableau I ci-dessous.

### TABLEAU I

**Concentrations inhibitrices minimales (CIM) in vitro des microorganismes sensibles à LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine)**

| <u>Microorganisme</u>                           | <u>CIM (µg/mL)</u> | <u>Référence</u> |
|---|--------------------|------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                    | 0,12 - 2           | (16)             |
| <i>Staphylococcus albus</i>                     | 0,8 - 1,5          | (9)              |
| <i>Streptococcus β-hemolyticus</i>              | 0,12 - 2           | (16)             |
| <i>Streptococcus viridans</i>                   | 0,12 - 0,5         | (16)             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                 | 0,12 - 1           | (16)             |
| <i>Clostridium tetani</i> et <i>perfringens</i> | 0,36 - 1,4         | (15)             |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>              | 0,4                | (9)              |

Le médicament n'agit pas contre la plupart des souches de *Streptococcus faecalis*, ni contre *Neisseria gonorrhoeae*, *Hæmophilus influenzae* (avec le disque à 2 µg) ni contre d'autres germes Gram-négatifs et levures.

LINCOCIN peut être bactéricide ou non, selon le taux sérique et la sensibilité du microorganisme.

Le développement de la résistance des staphylocoques à LINCOCIN évolue lentement et par paliers, et non pas de façon rapide, à la manière de la streptomycine. LINCOCIN joue un rôle dans le phénomène de la résistance croisée dissociée avec l'érythromycine. LINCOCIN ne présente pas de résistance croisée avec la pénicilline, l'ampicilline, l'érythromycine, la tétracycline ou la streptomycine. Par contre, il présente une résistance croisée avec la clindamycine.

Les études effectuées sur les animaux en vue de déterminer l'étiologie de la colite associée aux antibiotiques et l'effet protecteur de la vancomycine suggèrent que l'agent responsable peut être l'une ou plusieurs des toxines de *Clostridium*.

On a remarqué, chez le hamster, que la vancomycine orale exerce un effet protecteur contre l'entérococolite associée à la clindamycine, si elle est administrée avec ou avant la provocation antibiotique. La vancomycine a donné une baisse significative du nombre de microorganismes *Clostridium* coliques, ce qui suggère que son effet protecteur provient de son action antimicrobienne. Ceci se confirme par le fait que, in vitro, la vancomycine n'a pas diminué l'activité cytotoxique d'une toxine associée à une entérococolite d'origine antibiotique isolée chez le hamster. Chez le lapin, la vancomycine administrée de concert avec la clindamycine a exercé un effet protecteur contre l'entérococolite et a, de beaucoup, diminué la numération fécale de *Clostridium*. Des extraits de ces matières fécales n'ont pas été létaux pour la souris.

L'analyse des matières fécales provenant de patients souffrant de colite pseudomembraneuse a révélé la présence d'une toxine neutralisable et de plusieurs *Clostridium* (le plus souvent *C. difficile*). Presque toutes les souches de *C. difficile* testées étaient sensibles à la vancomycine, et les concentrations inhibitrices minimales étaient comprises entre 0,2 et 16 µg/mL (Tableau II).

## TABLEAU II

### Concentrations inhibitrices minimales (CIM) de la vancomycine contre *C. difficile*

| <u>N<sup>bre</sup> de souches</u> | <u>CIM (µg/mL)</u> | <u>Référence</u> |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|
| 39                                | ≤ 4                | 10               |
| 10                                | 0,5 - 4            | 3                |
| 15                                | 0,2 - 1,6          | 8                |
| 37                                | 0,5 - 16           | 5                |
| 17                                | < 1                | 6                |

Le traitement de patients atteints de colite pseudomembraneuse avec de la vancomycine orale, 125 à 500 mg quatre fois par jour, a donné des concentrations fécales de vancomycine excédant de beaucoup les CIM pour *C. difficile*.

## PHARMACOLOGIE

### Absorption clinique

Une dose orale de lincomycine est rapidement absorbée; elle atteint son niveau maximum dans un délai de deux à quatre heures. Les concentrations sériques se maintiennent au-dessus de la concentration inhibitrice minimale pendant six à huit heures pour la majorité des microbes Gram-positifs. L'injection intramusculaire d'une dose de 600 mg de lincomycine produit une concentration sérique maximale au bout de 30 minutes avec des concentrations décelables qui persistent pendant 24 heures.

La perfusion intraveineuse de lincomycine sur une période de deux heures donne une concentration thérapeutique pendant 14 heures (voir Tableau III).

### **TABLEAU III**

**Concentrations sériques moyennes de lincomycine, en µg/mL, chez des volontaires sains, après l'administration d'une dose unique**

| Dose     | Voie  | Nombre d'heures après la dose |      |      |      |      |      |     |
|----------|-------|-------------------------------|------|------|------|------|------|-----|
|          |       | 0,5                           | 2    | 4    | 6    | 8    | 12   | 24  |
| 500 mg   | orale | -                             | 5,3  | 2,4  | 1,7  | 1,3  | 0,3  | -   |
| 1 000 mg | orale | -                             | 6,72 | 3,01 | 2,19 | 1,61 | 0,84 | -   |
| 300 mg   | i.m.  | 15,0                          | 10,2 | 7,4  | 4,1  | 2,1  | 0,7  | 0   |
| 600 mg   | i.m.  | 18,5                          | 10,5 | 5,5  | 4,9  | 4,2  | 1,3  | 0,3 |
| 600 mg   | i.v.  | 20,9                          | 11,2 | 6,4  | 3,7  | 2,2  | 1,1  | 0   |

La demi-vie biologique de l'antibiotique après l'administration par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse est de  $5,4 \pm 1$  heures.

#### **Excrétion urinaire**

L'excrétion urinaire de la lincomycine varie selon la dose administrée et la voie d'administration (voir Tableau IV).

#### **TABLEAU IV**

**Variation et moyenne de lincomycine récupérée dans l'urine sur une période de 24 heures après l'administration d'une dose unique à des volontaires sains**

| <b>Dose</b> | <b>Voie</b> | <b>Variation*</b> | <b>Moyenne*</b> |
|-------------|-------------|-------------------|-----------------|
| 500 mg      | orale       | 1,8 à 13,7        | 6,17            |
| 1 000 mg    | orale       | 1,7 à 27,0        | 9,49            |
| 300 mg      | i.m.        | 5,57 à 16,89      | 10,48           |
| 600 mg      | i.m.        | 1,82 à 24,80      | 10,30           |
| 600 mg      | i.v.        | 4,9 à 23,3        | 15,1            |

\* En pourcentage de la dose administrée; 10 patients dans chaque groupe.

#### **Excrétion biliaire**

La bile est une voie d'excrétion majeure de la lincomycine, comme l'indiquent les résultats au Tableau V.

## TABLEAU V

### Concentrations sériques et biliaires après une dose unique de lincomycine administrée par voie orale ou i.v.

| N <sup>bre</sup> d'heures<br>après la dose | Dose unique, voie i.v.<br>600 mg |        | Dose unique, voie orale<br>1 000 mg |        |
|--|----------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|
|  | Sérum*                           | Bile** | Sérum*                              | Bile** |
| 0,5  | 8,8                              | -      | -                                   | -      |
| 1  | -                                | 67,0   | -                                   | -      |
| 2  | 5,2                              | 8,0    | 2,8                                 | -      |
| 3  | -                                | -      | -                                   | 1,0    |
| 4  | 3,8                              | 3,8    | 1,8                                 | 1,15   |
| 5  | -                                | 7,0    | -                                   | -      |
| 6  | 3,8                              | 2,8    | 1,1                                 | 2,1    |
| 7  | -                                | 1,2    | -                                   | -      |
| 8  | 3,8                              | 1,5    | 1,1                                 | -      |
| 9  | -                                | 2,4    | -                                   | -      |
| 10   | -                                | 1,3    | -                                   | -      |
| 12   | 0,9                              | -      | 0                                   | 17,0   |
| 14   | -                                | -      | -                                   | 42,0   |
| 24   | 0                                | 0      | 0                                   | 0      |

\*     µg/mL de sérum

\*\*    µg/mL de bile

### **Concentration de lincomycine dans les tissus et les liquides organiques**

Le pouvoir de la lincomycine de pénétrer dans la plupart des tissus et liquides organiques est variable, dépendant de la posologie et de la voie d'administration. Le Tableau VI ci-dessous est une compilation des résultats obtenus.

**TABLEAU VI**

**Concentration de lincomycine  
dans les tissus et liquides organiques humains**

| <b>Tissu ou<br/>liquide organique</b> | <b>Posologie et voie d'administration<br/>de la lincomycine</b> | <b>Valeurs*</b> |
|---------------------------------------|---|-----------------|
| Appendice                             | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 0,9 - 13,5      |
| Bile                                  | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 5,2 - 44,7      |
| Sein                                  | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | < 0,4 - 1,7     |
| Bronche                               | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 1,7             |
| Vésicule biliaire                     | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 0,9 - 5,9       |
| Poumon                                | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 1,5 - 1,8       |
| Muscle                                | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | < 0,6 - 3,4     |
| Épiploon                              | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | < 0,4 - 1,9     |
| Liquide pleural                       | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 1,9 - 3,6       |
| Amygdale                              | 500 mg q6h pendant 3 jrs, voie orale                            | 0,9 - 11,0      |
| Liquide amniotique                    | 600 mg par voie i.m., dose unique                               | 1,5 - 6,9       |
| Lait humain                           | 500 mg q6h (12 doses)   | 0,5 - 1,8       |
| Liquide rachidien                     | 600 mg par voie i.m., dose unique                               | 0,7 - 1,15      |

|                            |                            |            |
|----------------------------|----------------------------|------------|
| (volontaires sains)        |                            |            |
| Liquide rachidien          | 1 200 mg par voie i.v. q4h | 20,0**     |
| (méningite pneumococcique) |                            |            |
| Liquide articulaire        | 600 mg par voie i.m. q6h   | 4,3 - 20,0 |
| Humeur aqueuse             | 600 mg par voie i.m. q4h   | <0,5 - 2,0 |
| (yeux non enflammés)       |                            |            |
| Humeur aqueuse             | 600 mg par voie i.m. q4h   | 21,0**     |
| (œil enflammé)             |                            |            |
| Os                         | 600 mg par voie i.m. q6h   | 2,2 - 6,6  |

---

\* en µg/mL de liquide organique ou en µg/g d'homogénats tissulaires

\*\* (un seul spécimen)

L'absorption de la lincomycine est quelque peu réprimée lorsqu'elle est administrée par voie orale en présence de cyclamates ou de nourriture ou boissons contenant des cyclamates.

## TOXICOLOGIE

La DL<sub>50</sub> aiguë par voie intrapéritonéale chez la souris est de 1 000 mg/kg, et par voie orale chez le rat, > 4 000 mg/kg. Rats et chiens ont bien toléré la lincomycine donnée par voie orale pendant des périodes allant jusqu'à un an, à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour. L'administration parentérale de doses aussi élevées que 60 mg/kg/jour pendant 30 jours, par voie sous-cutanée au rat, et par voie intramusculaire au chien, n'a entraîné aucun effet général notable ni provoqué de lésions pathologiques visibles à la nécropsie.

La lincomycine, à raison d'une dose quotidienne de 75 mg/kg par voie sous-cutanée, a été injectée à des rats adultes mâles et femelles, pendant une période de 60 jours précédant la reproduction et durant deux cycles d'accouplement (84 jours). On n'a noté aucun signe que la

lincomycine ait exercé un effet quelconque sur la qualité de la reproduction, et les jeunes animaux n'ont présenté aucune anomalie attribuable au médicament. De même, il n'y a eu aucun signe que la lincomycine donnée à la posologie parentérale soutenue de 50 mg/kg/jour à des chiennes gravides entraîne un effet tératogène sur l'embryon canin.

La  $DL_{50}$  sous-cutanée chez le rat nouveau-né a été calculée comme étant de 783 mg/kg. Des rats nouveau-nés et des chiots ont toléré de multiples doses de 30 à 90 mg/kg/jour du médicament sans présenter de signes d'une action pernicieuse.

## RÉFÉRENCES

1. Bartlett JG, Cisneros RL et Onderdonk AB. Clindamycin-Associated Colitis in Hamsters: Protection with Vancomycin. 1977; *Gastroenterology* 73:772-776.
2. Bartlett JG, Chang T et Onderdonk AB. Comparison of Five Regimens for Treatment of Experimental Clindamycin-Associated Colitis. 1978; *J. Infect. Dis.* 138:81-86.
3. Bartlett JG, Chang T, Onderdonk AB et Taylor NS. Colitis Induced by *Clostridium difficile*. 1979; *Rev. Infect. Dis.* 1:370-378.
4. Abrams GD, Boyd DI, Browne RA, Fekety R, Silva J et Work CO. The Protective Effect of Vancomycin on Clindamycin-Induced Colitis in Hamsters. 1977; *Johns Hopkins Medical Journal.* 141: 183-192.
5. Alexander-Williams J, Arabi Y, Burdon DW, Brown JD, George RH et Keighley MRB. Pseudomembranous Colitis Caused by *Clostridia*. 1978; (Letter) *New England Journal of Medicine* 299:48.
6. Alexander-Williams J, Arabi Y, Brown JD, Burdon DW, Keighley MRB, Shinagawa N et Young DJ. Antibiotic Susceptibility of *Clostridium difficile*. 1979; *J. Antibiot. Chemother.* 5: 307-310.
7. Chang FN, Seh CJ et Weisblum B. 1966; *Biochemistry* 55:431-438.
8. Fekety R. Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Colitis. 1979; American Society for Microbiology, Washington D.C. *Microbiology* - 1979; 276-279.

9. DeHaan RM, Garrison DW et Lawson JB. 1967; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 397-400.
10. George WL, Kirby BD, Sutter VL et Finegold SM. Antibicrobial Susceptibility of *Clostridium difficile*. 1979; Microbiology. American Society for Microbiology, Washington D.C. 267-271.
11. Broitman SA, Katz L, LaMont JT, Rieth J, Rothman SW, Sonnenblick EB et Trier JS. Experimental Clindamycin-Associated Colitis in Rabbits: Evidence for Toxin-Mediated Mucosal Damage. 1978; *Gastroenterology*. 74:246-252.
12. Alexander-Williams J, Arabi Y, Bentley S, Burdon DW, George RH, Johnson M, Keighley MRB, Mogg GAG, Thompson H et Young D. Randomised Controlled Trial of Vancomycin for Pseudomembranous Colitis and Postoperative Diarrhea. 1978; *British Medical Journal*. 2:1667-1669.
13. LaMont JT. Sonnenblick EB et Rothman S. Role of Clostridial Toxin in the Pathogenesis of Clindamycin Colitis in Rabbits. 1979; *Gastroenterology*. 76:356-361.
14. Clapp HW, Grady JE et Lewis C. 1962; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 570-582.
15. Fernandes R, Phillips I et Warren C. 11 Avril 1970; *British Medical Journal*. 201-202.
16. Bartlett JG, Christie D, Gurwith M, Markham R et Tedesco F. Oral Vancomycin for Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis. 1978; *Lancet*. 2:226-228.
17. Bartlett JG. Antimicrobial-associated gastroenteritis. *Ann Roy Coll Phys Surg Can* 1980 13:32-35.

18. Bartlett JG, Viscidi RP. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children. *Pediatrics* 1981 67:381-386.
19. Meuwissen SGM, Rietra PJ. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: a progress report. *Acta Gastro-Entero Belg* 1980 43:377-385.
20. Roddis MJ. Antibiotic-associated colitis: a retrospective study of fifteen cases. *Age Aging* 1978 7:182-188.
21. Goldstein EJC, Schussheim A. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in siblings. *Pediatrics* 1980 66:932-935.
22. Tailor Sandra AN. Antibiotic-induced diarrhea. *Pharmacy Practise*, Juin 1991;7(5):19-24.
23. Chang TW, Gorbach SL, et coll. Bacitracin treatment of antibiotic-associated colitis and diarrhea caused by *Clostridium difficile* toxin. *Gastroenterology*, 1980 78:1584-1586.
24. Lerner PI. Penetration of cephalothin and lincomycin into cerebrospinal fluid. *Am J Med Sci* 1969 257:125-131.
25. Fiske N, Medina A, et coll. Absorption, diffusion and excretion of a new antibiotic, lincomycin. *Antimicrob Agts Chemother* 1963:189-196.
26. Oskam HJ. Lincomycin, een nieuw antibioticum; vergelyking met erytromycina in enige combinatre-antibiogrammen. *Ned-tijdschr, Geneesk.* 1966 110:1138-1141.

27. Samuelson RJ, Giesecke AH, et coll. Lincomycin-curare interaction. *Anesth Analg* 1976 54:103-105.
28. Gergis SD, Robbo JT, et coll. Comparative neuromuscular effects of lincomycin and clindamycin. *Anesth Analg* 1977 66:329-332.
29. Sanford JP. Guide to antimicrobial therapy. 1991. Bethesda: Antimicrobial Therapy, Inc, 1991:12.
30. Anonyme. Treatment of *Clostridium difficile* diarrhea. *Med Lett Drugs Ther* 1990;31(803):94-5.
31. Black DL, Poppe SM, Marks TA, et al. A two-generation reproduction study (oral) in rats given U-10149A. Rapport technique d'Upjohn n° 7259-87-024, 27 janvier 1988.
32. Goyings LS, Thomas RW, VanHuysen CN, et al. Three generation reproductive study with premix and USP grades of lincomycin hydrochloride in Sprague-Dawley rats. Rapport technique d'Upjohn n° 768-9610-79-001, 30 avril 1979.
33. Siglin JC. PNU-10149 and PNU-10149A: An oral (drug in diet) embryo-fetal development (segment II) study in Sprague-Dawley rats. Rapport d'étude de Pharmacia & Upjohn n° a0021718.17, août 1998).
34. Duignan NM, Andrews J, Williams JD. Pharmacological studies with lincomycin in late pregnancy. *Br Med J* 1973;3:75-8.
35. Bellamy HM, Bates BB, et al.; LINCOMYCIN Metabolism in Patients with Hepatic Insufficiency: Effect of Liver Disease on LINCOMYCIN Serum Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1966:36-41, 1967.

36. Bennett WM, Muther RS, *et al.*; Drug Therapy in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. Part 1: Antimicrobial Agents, Analgesics. *Ann Intern Med* 93:62-89, 1980.
37. Whelton A; Therapeutic Consideration in the Use of Antibiotics in Renal Insufficiency. *Obstet Gynecol* 5(Suppl.):128S-138S, 1980.
38. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, 10<sup>th</sup> ed. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 1998.