

MONOGRAPHIE

Pr LINCOCIN^{MD}

Lincomycine pour injection, USP

300 mg/mL

Antibiotique

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

Date de préparation :
17 septembre 2003

Date de révision :
8 juin 2018

N° de contrôle : 208095

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2018

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET CONSERVATION	9
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
MICROBIOLOGIE.....	14
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	19

Pr LINCOCIN

Lincomycine pour injection, USP
300 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Intramusculaire Intraveineuse	Solution stérile pour injection à 300 mg/mL de lincomycine (sous forme de chlorhydrate monohydraté de lincomycine)	Alcool benzylique <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

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 sécréteurs de pénicillinase, streptocoques et pneumocoques), lorsque le patient ne tolère pas les autres antibiotiques ou que le microorganisme est résistant aux autres antibiotiques;
- le traitement de l'ostéomyélite, lorsque le microorganisme est sensible à son action.

Pour limiter l'émergence des bactéries résistantes et préserver l'efficacité de LINCOCIN et d'autres antibiotiques, il convient d'utiliser LINCOCIN seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

LINCOCIN (chlorhydrate de lincomycine) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant manifesté antérieurement des réactions d'hypersensibilité au médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant (*voir PRÉSENTATION, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT*);
- les patients ayant eu des réactions d'hypersensibilité à la clindamycine;
- les patients ayant une candidose (ou moniliase);
- le nouveau-né.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ne pas injecter LINCOCIN non dilué en bolus intraveineux. 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 sévère, 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.

LINCOCIN n'est pas indiqué pour traiter la méningite, du fait que la concentration du médicament dans le liquide céphalorachidien n'est pas suffisante pour combattre l'infection.

L'efficacité de LINCOCIN comme traitement prophylactique du rhumatisme articulaire n'a pas été établie.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de la lincomycine sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines qui commandent de la vigilance. La prudence s'impose lors de telles activités.

Oreilles/nez/gorge

Aucun signe d'ototoxicité ne s'est manifesté chez le grand nombre de patients traités par LINCOCIN.

Système endocrinien et métabolisme

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.

Appareil digestif

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.

Maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD)

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 sévères, 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 sévères (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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. Chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique, la demi-vie sérique peut être deux fois plus longue que chez ceux dont la fonction hépatique est normale. En présence d'un dysfonctionnement hépatique, il faut déterminer la dose avec soin et surveiller la concentration sérique de lincomycine durant un traitement à fortes doses (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Administration**).

Système immunitaire

Chez les patients traités par LINCOCIN, des réactions d'hypersensibilité sévères ont été signalées, notamment des réactions anaphylactiques et des réactions cutanées sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'érythème polymorphe. Si une réaction anaphylactique ou une réaction cutanée sévère se produit, il faut cesser l'administration de LINCOCIN et instaurer un traitement approprié (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Système nerveux

Aucune anomalie neurologique grave n'a été signalée jusqu'à présent.

Fonction rénale

Aucune anomalie rénale grave n'a été signalée jusqu'à présent. 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. En présence d'un dysfonctionnement rénal sévère, il faut déterminer la dose avec soin et surveiller la concentration sérique de lincomycine durant un traitement à fortes doses (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Administration**).

Sensibilité/Résistance

Apparition de souches antibiorésistantes

Prescrire LINCOCIN à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Populations particulières

Femmes enceintes

LINCOCIN ne doit pas être employé durant la grossesse, sauf si son administration est absolument nécessaire et que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

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. La préparation de lincomycine pour injection contient de l'alcool benzylique, une substance qui traverse la barrière placentaire (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

On dispose de peu de données sur l'emploi de la lincomycine pendant la grossesse. 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 (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).

Femmes qui allaitent

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

Enfants

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.

La préparation de lincomycine pour injection contient de l'alcool benzylique. On a associé l'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez des enfants. Bien que les doses thérapeutiques habituelles de ce produit contiennent normalement une quantité d'alcool benzylique considérablement inférieure à celle ayant été signalée en association avec le « syndrome de halètement », la quantité minimale d'alcool benzylique pouvant donner lieu à des manifestations de toxicité est inconnue. Le risque de toxicité associée à l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité du foie et des reins à détoxifier la substance. Les nourrissons prématurés et ceux de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité.

L'innocuité et l'efficacité de la lincomycine chez les enfants de moins d'un mois n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves 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 par LINCOCIN.

EFFETS 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 colite pseudomembraneuse, de colite à *Clostridium difficile* et d'autres 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 ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif*).
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 (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire*).
4. Membranes cutanées et muqueuses - Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, pustulose exanthématique aiguë généralisée, prurit, éruptions cutanées, urticaire, vaginite et de rares cas de dermatite exfoliative et vésiculobulleuse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire*).
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 cardiopulmonaire 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.

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.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Administration

	<u>VOIE INTRAMUSCULAIRE</u> (Solution stérile)	<u>VOIE INTRAVEINEUSE</u> (Solution stérile)
Adultes	600 mg (2 mL) q 24 h	600 mg (2 mL) toutes les 8 à 12 heures**. Administer en perfusion dans au moins 250 mL d'eau à 5 % de glucose ou de solution physiologique, sur une période de 30 à 120 minutes.
Infection sévère	600 mg (2 mL) q 12 h	
Enfants*	10 mg/kg q 24 h	10 à 20 mg/kg/jour en deux ou trois doses et de 8 à 12 heures d'intervalle. Administer en perfusion diluée comme pour l'adulte.
Infection sévère	10 mg/kg 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 β -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 sévère, on veillera à utiliser une dose correspondant à 25 à 30 % de la dose recommandée pour les patients dont la fonction rénale est normale.

En présence d'un dysfonctionnement hépatique, il faut déterminer la dose avec soin et surveiller la concentration sérique de lincomycine durant un traitement à fortes doses (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Reconstitution :

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	10 % de dextrose dans une solution physiologique
5 % de dextrose dans une solution physiologique	Sucre inverti 10 %
10 % de dextrose dans l'eau	Polysal M avec dextrose 5 %
Solution de Ringer	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.

SURDOSAGE

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

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. Il conviendrait alors d'appliquer un traitement qui soulagera les symptômes.

En cas de surdosage, il faut mettre fin au traitement par LINCOCIN et procéder à des mesures générales de soutien jusqu'à ce que l'excrétion urinaire prenne le relais.

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

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.

Pharmacodynamie

Mode d'action

La lincomycine est un antibiotique de la classe des lincosamides, produit par fermentation de *Streptomyces lincolnensis*. Elle inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien. In vitro, son activité est essentiellement bactériostatique.

Résistance

Il existe une résistance croisée complète entre la lincomycine et la clindamycine. Le plus souvent, la résistance découle de la méthylation de nucléotides spécifiques dans l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale 50S, phénomène pouvant être en jeu dans la résistance croisée aux macrolides et aux streptogramines B (phénotype MLSB). Une résistance aux lincosamides pourrait apparaître chez des isolats bactériens résistants aux macrolides exposés à ces derniers. Il faut vérifier la présence de résistance inductible à la lincomycine/clindamycine dans les isolats résistants aux macrolides à l'aide de la méthode des disques ou d'une autre épreuve standard.

La prévalence de la résistance acquise peut varier selon la région géographique et dans le temps pour certaines espèces. Il est donc souhaitable de se renseigner sur les profils de résistance locaux, surtout au moment de traiter une infection sévère. Lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'emploi d'un antibiotique contre certains types d'infections est contestable, il y a lieu de consulter un expert en la matière.

Au fil du temps, on observe une réduction de la sensibilité à la clindamycine/lincomycine, notamment (mais pas exclusivement) chez les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline et chez certaines espèces de *Clostridium*.

Il n'existe actuellement pas de critères établis pour l'interprétation des résultats des épreuves de sensibilité à LINCOCIN.

Pharmacocinétique

L'administration intramusculaire d'une dose unique de 600 mg de lincomycine entraîne une concentration sérique maximale moyenne de 11,6 µg/mL en 60 minutes; les taux thérapeutiques se maintiennent pendant 17 à 20 heures pour la plupart des microorganismes Gram-positifs sensibles. Le taux d'excrétion urinaire d'une telle dose varie de 1,8 à 24,8 % (moyenne : 10,3 %; voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Par suite de la perfusion intraveineuse de 600 mg de lincomycine en 2 heures, la concentration sérique maximale moyenne est de 15,9 µg/mL; la concentration thérapeutique se maintient pendant 14 heures en présence de la plupart des microorganismes Gram-positifs sensibles. Le taux d'excrétion urinaire varie de 4,9 à 23,3 % (moyenne : 15,1 %).

Après l'administration intramusculaire, la demi-vie biologique de la lincomycine est d'environ 5 heures. La demi-vie sérique peut être plus longue en cas d'insuffisance rénale sévère par comparaison aux patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique, la demi-vie sérique peut être deux fois plus longue que chez ceux dont la fonction hépatique est normale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la lincomycine du sérum (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et SURDOSAGE**).

Des études sur les concentrations tissulaires indiquent que la bile est une voie d'excrétion importante de la lincomycine. Des taux significatifs ont été relevés dans la majorité des tissus. Bien que la lincomycine semble diffuser dans le liquide céphalorachidien, les taux atteints ne sont pas suffisants pour traiter la méningite (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

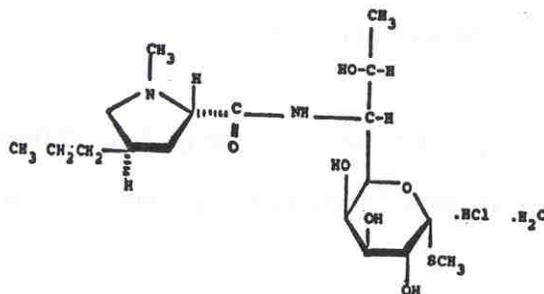
Solution stérile : Un mL renferme du LINCOCIN (chlorhydrate monohydraté de lincomycine) correspondant à 300 mg de base de lincomycine, 9,45 mg d'alcool benzylique et de l'eau pour injection, q.s. Fioles de 2 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Chlorhydrate monohydraté de lincomycine
Dénomination chimique :	monochlorhydrate de 6,8-didéoxy-6-({[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl} amino)-1-thio-D-érythro- α -D-galacto-octopyranoside de méthyle monohydrate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{34}N_2O_6S.HCl.H_2O$ 461,01 443,00 (anhydre)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Absorption clinique

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 I).

TABLEAU I

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
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 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 II).

TABLEAU II

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

Dose	Voie	Variation*	Moyenne*
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 III.

TABLEAU III

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

N^{bre} d'heures après la dose	Dose unique, voie i.v. 600 mg	
	Sérum*	Bile**
0,5	8,8	-
1	-	67,0
2	5,2	8,0
3	-	-
4	3,8	3,8
5	-	7,0
6	3,8	2,8
7	-	1,2
8	3,8	1,5
9	-	2,4
10	-	1,3
12	0,9	-
14	-	-
24	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 IV ci-dessous est une compilation des résultats obtenus.

TABLEAU IV

Concentration de lincomycine dans les tissus et liquides organiques humains

Tissu ou liquide organique	Posologie et voie d'administration de la lincomycine	Valeurs*
Liquide amniotique	600 mg par voie i.m., dose unique	1,5-6,9
Liquide rachidien (volontaires sains)	600 mg par voie i.m., dose unique	0,7-1,15
Liquide rachidien (méningite pneumococcique)	1 200 mg par voie i.v. q4h	20,0**
Liquide articulaire	600 mg par voie i.m. q6h	4,3-20,0
Humeur aqueuse (yeux non enflammés)	600 mg par voie i.m. q4h	< 0,5-2,0
Humeur aqueuse (œil enflammé)	600 mg par voie i.m. q4h	21,0**
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

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 V ci-dessous.

TABLEAU V

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

Microorganisme	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	Référence
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12 - 2,0	(16)
<i>Staphylococcus albus</i>	0,8 - 1,5	(9)
<i>Streptococcus β-hemolyticus</i>	0,12 - 2,0	(16)
<i>Streptococcus viridans</i>	0,12 - 0,5	(16)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12 - 1,0	(16)
<i>Clostridium tetani et 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*, *Haemophilus 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, 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'entérocologie 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 entérocologie 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'entérocologie 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 VI).

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

N^{bre} de souches	CIM (µg/mL)	Référence
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*.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ 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 DL₅₀ 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, Gorback 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, 10th ed. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 1998.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr LINCOCIN
Lincomycine pour injection, USP
300 mg/mL

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il ne s'agit que d'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LINCOCIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LINCOCIN est utilisé pour traiter des infections graves causées par des bactéries (germes).

Les antibiotiques comme LINCOCIN sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre le médicament en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de LINCOCIN peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par LINCOCIN (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Les effets de ce médicament :

LINCOCIN freine la production de protéines par les bactéries, ce qui arrête leur croissance et réduit l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas LINCOCIN si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à la lincomycine ou à tout autre ingrédient du médicament (voir **Les ingrédients non médicinaux**);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un autre antibiotique appelé clindamycine (ou Dalacin C);
- vous avez une infection vaginale.

LINCOCIN ne doit pas être administré à un nouveau-né.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de lincomycine

Les ingrédients non médicinaux :

Alcool benzylique (un agent de conservation) et eau pour injection

La présentation :

LINCOCIN se présente dans une fiole de verre sous forme de solution claire qui ne sent rien.

Chaque fiole de 2 mL contient 600 mg de lincomycine (sous forme de chlorhydrate monohydraté de lincomycine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LINCOCIN si :

- vous prenez d'autres médicaments, y compris les produits que vous achetez sans ordonnance et ceux à base de plantes médicinales (*voir aussi Interactions médicamenteuses*);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou planifiez allaiter (vous ne devez pas prendre LINCOCIN si vous allaitez, car votre bébé pourrait y être exposé par l'intermédiaire du lait maternel, ce qui pourrait lui causer du tort);
- vous avez des antécédents de problèmes d'estomac ou d'intestins, comme la colite (inflammation du côlon), ou d'une maladie inflammatoire de l'intestin;
- vous avez la diarrhée (ou avez l'habitude d'avoir la diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques);
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez d'autres problèmes de santé ou en avez eu dans le passé.

LINCOCIN contient de l'alcool benzylique, un agent de conservation pouvant entraîner des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez les enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent influencer sur la façon d'agir de LINCOCIN, et LINCOCIN peut réduire l'efficacité d'autres médicaments, s'ils sont pris en même temps, par exemple :

- l'érythromycine (un autre antibiotique) : ces médicaments ne doivent pas être pris en même temps;
- les agents de blocage neuromusculaire (relaxants musculaires).

Si vous êtes sur le point de commencer à prendre un nouveau médicament, dites à votre médecin et à votre pharmacien que vous prenez LINCOCIN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera quelle est la dose appropriée de LINCOCIN pour vous.

LINCOCIN sera toujours préparé et administré par un médecin ou un autre professionnel de la santé.

Il est très important que vous receviez LINCOCIN pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Votre médecin décidera combien de jours de traitement il vous faut.

Surdose :

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité de LINCOCIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous n'avez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, LINCOCIN peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne se produisent pas nécessairement chez tous les patients.

LINCOCIN peut entraîner les effets secondaires suivants, entre autres :

- diarrhée, nausées, crampes d'estomac, vomissements;
- démangeaisons ou pertes vaginales;
- éruption ou démangeaisons cutanées;
- douleur ou enflure dans la région où le médicament est administré.

Si vous présentez une diarrhée sévère (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale, il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). Si cela vous arrive, cessez de prendre LINCOCIN et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Ne prenez pas de médicament contre la diarrhée sans d'abord en parler à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Diarrhée sévère ou sévères crampes d'estomac, ou fièvre accompagnée de diarrhée ou de crampes d'estomac (même si ces symptômes apparaissent plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par LINCOCIN)			√
Réaction allergique sévère (hypersensibilité) se manifestant par des symptômes comme une enflure soudaine de la bouche, de la gorge et des lèvres, une difficulté à respirer, une éruption cutanée, la formation de vésicule ou l'urticaire			√
Problèmes de foie s'accompagnant de symptômes comme le jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements			√
Vertiges, étourdissement ou évanouissements (basse pression)			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Troubles sanguins comme la baisse du nombre de globules blancs (neutropénie ou leucopénie) accompagnés d'infections plus fréquentes, ou diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie) accompagnée de saignements plus fréquents		√	

Cette liste n'est pas complète; si le traitement par LINCOCIN entraîne des effets indésirables inattendus, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

De façon générale, votre médecin devrait obtenir LINCOCIN à la pharmacie de l'hôpital. Cependant, si c'est vous qui vous procurez le médicament à la pharmacie pour l'apporter à votre médecin, il est important que vous le conserviez à la température ambiante (15-30 °C), à l'abri de la lumière. Ne laissez pas LINCOCIN dans une voiture.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 8 juin 2018