

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛІНКОМІЦИН-ЗДОРОВ'Я
(LINCOMYCIN -ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: lincomycin;

1 мл розчину містить лінкоміцину гідрохлориду моногідрату у перерахуванні на лінкоміцин 300 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Лінкозаміди.
Код АТС J01F F02.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до лінкоміцину штамми стрептококів, пневмококів та стафілококів. Застосування цього препарату слід обмежити пацієнтами з алергією на пеніцилін або іншими пацієнтами, для лікування яких, на думку лікаря, застосування пеніциліну є недоцільним.

Протипоказання. Препарат протипоказаний хворим, у яких раніше відзначалася гіперчутливість до лінкоміцину, кліндаміцину або будь-якого іншого компонента препарату. Менінгіт.

Спосіб застосування та дози. Перед початком терапії із застосуванням препарату необхідно виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика, зробивши шкірну пробу.

Дорослі.

А. Внутрішньом'язові ін'єкції. Звичайна доза дорослим становить:

1. 600 мг внутрішньом'язово кожні 24 години.
2. Більш тяжкі форми інфекцій: по 600 мг внутрішньом'язово кожні 12 годин (або частіше), що визначається тяжкістю інфекції.

В. Внутрішньовенні ін'єкції. Звичайна доза дорослим становить:

1. Від 600 мг до 1 г кожні 8-12 годин.
2. При більш тяжких інфекціях ці дози можуть бути підвищені.
3. При станах, що загрожують життю, добова доза для внутрішньовенного введення може становити до 8 г.

Діти віком від 1 місяця.

А. Внутрішньом'язові ін'єкції

- 1) 10 мг/кг/добу у вигляді 1 внутрішньом'язової ін'єкції.
- 2) Більш тяжкі форми інфекцій: 10 мг/кг кожні 12 годин або частіше.

В. Внутрішньовенні ін'єкції. Від 10 до 20 мг/кг/добу, залежно від тяжкості інфекції, може бути введено кількома дозами, відповідно до описаних правил розведення і швидкості інфузії.

Дозування у пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок. У пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок збільшується $T_{1/2}$ лінкоміцину із сироватки крові, що є підставою для зниження частоти введення лінкоміцину пацієнтам із порушеною функцією печінки чи нирок. Якщо терапія лінкоміцином необхідна для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок, відповідна доза має становити від 25 % до 30 % від дози, рекомендованої пацієнтам із нормальною функцією нирок.

Тривалість лікування визначається індивідуально.

Інфекції, спричинені бета-гемолітичним стрептококом. Лікування має тривати не менше 10 діб.

Розведення і швидкість інфузії.

Доза для введення у формі інфузії розраховується таким чином:

1 г лінкоміцину розводити не менше, ніж у 100 мл відповідного розчину для розведення, при цьому тривалість інфузії має бути не менше 1 години.

Доза

Об'єм розчину
для розведення

Час

600 мг	100 мл	1 година
1 г	100 мл	1 година
2 г	200 мл	2 години
3 г	300 мл	3 години
4 г	400 мл	4 години

Зазначені дози можна вводити повторно, частота введення визначається у разі необхідності, при цьому добова доза не повинна перевищувати максимальну рекомендовану дозу лінкоміцину, що становить 8 г.

Примітка. Можуть виникати тяжкі реакції з боку серцево-судинної і легеневої систем, якщо цей препарат вводити у більш високих, ніж рекомендовано, концентраціях, і з більшою швидкістю.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: глосит, стоматит, нудота, блювання, дискомфорт у животі, антибіотикоасоційована діарея, коліт, псевдомембранозний коліт, а також анальний свербіж.

З боку кровотворної системи: нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенічна пурпура, апластична анемія і панцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк; сировоткова хвороба, анафілаксія, мультиформна еритема; випадки, схожі на синдром Стивенса-Джонсона, були пов'язані з прийомом лінкоміцину.

При виникненні гострих тяжких реакцій гіперчутливості можуть знадобитися (при наявності клінічних показань) застосування адреналіну та інших заходів невідкладної медичної допомоги, включаючи проведення оксигенотерапії, внутрішньовенне введення рідин, антигістамінних препаратів, кортикостероїдів, пресорних амінів, а також відновлення прохідності дихальних шляхів.

З боку шкіри та слизових оболонок: свербіж, висипання на шкірі, кропив'янка, вагініт та поодинокі випадки екзофоліативного і везикуло-бульозного дерматиту.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: жовтяниця і зміни показників функціонального стану печінки (зокрема, підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові).

З боку нирок: хоча прямого взаємозв'язку між лінкоміцином та пошкодженням нирок не встановлено, в окремих випадках спостерігали порушення функцій нирок, про що свідчили азотемія, олігурія та/або протеїнурія.

З боку серцево-судинної системи: повідомлялося про артеріальну гіпотензію після парентерального введення, зокрема після занадто швидкого введення. Були зареєстровані поодинокі випадки кардіопульмонального шоку після занадто швидкого внутрішньовенного введення.

З боку органів слуху та рівноваги: в окремих випадках повідомляли про виникнення дзвону у вухах та вертиго.

Місцеві реакції: місцеве подразнення, біль, індурація та формування стерильних абсцесів у місці внутрішньом'язової ін'єкції. Тромбофлебіти після проведення внутрішньовенної ін'єкції.

Передозування. У випадку передозування можливе виникнення вторинних гастроінтестинальних розладів, включаючи біль у животі, нудоту, блювання та діарею. Описані тяжкі реакції з боку серцево-легеневої системи після занадто швидкого внутрішньовенного введення нерозведених високих доз. Такі реакції не виникали, якщо препарат був розведений згідно з рекомендаціями. Лікування передозування можливе за допомогою шлункового лаважу або провокування блювання.

Гемодіаліз та перитонеальний діаліз неефективний для виведення лінкоміцину з крові.

Спеціальний антидот невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Досліджень тератогенного потенціалу лінкоміцину на тваринах та адекватних досліджень з належним рівнем контролю, щодо визначення впливу лінкоміцину на вагітних жінок не проводилося. Лінкоміцин не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли лікування вкрай необхідне.

Повідомляли про наявність лінкоміцину у грудному молоці людини у концентраціях від 0,5 до 2,4 мкг/мл. У зв'язку з можливим виникненням серйозних небажаних реакцій на лінкоміцин у немовлят, які перебувають на грудному годуванні, слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування препаратом залежно від користі препарату для матері.

Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Особливості застосування. Через ризик розвитку псевдомембранозного коліту перед прийняттям рішення щодо застосування лінкоміцину лікар має проаналізувати природу інфекції та оцінити придатність менш токсичних альтернативних препаратів (наприклад, еритроміцину).

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, з гастроінтестинальними захворюваннями, зокрема колітом.

Необхідно провести мікробіологічні дослідження з метою визначення збудників та їхньої чутливості до лінкоміцину.

Необхідні хірургічні процедури слід проводити у поєднанні з антибіотикотерапією.

Було продемонстровано ефективність застосування лінкоміцину для лікування стафілококових інфекцій, резистентних до інших антибіотиків та чутливих до лінкоміцину. Були виявлені штами стафілококів, резистентні до лінкоміцину, тому у поєднанні з терапією лінкоміцином необхідно проводити бактеріологічні посіви та дослідження чутливості збудників. У випадку застосування макролідів можлива часткова, але не повна, перехресна резистентність. У разі наявності показань лікарський засіб можна застосовувати одночасно з іншими антибактеріальними препаратами.

Застосування лінкоміцину для лікування незначних бактеріальних інфекцій та вірусних інфекцій не показане.

З метою зниження швидкості виникнення резистентних до препарату бактерій та збереження ефективності лінкоміцину та інших антибактеріальних препаратів, препарат слід застосовувати лише для лікування або профілактики інфекцій, які доведено або з дуже високою імовірністю спричинені чутливими бактеріями. У випадках, коли наявна інформація про результати бактеріологічних посівів та визначення чутливості, її необхідно враховувати під час вибору або зміни антибактеріальної терапії. При відсутності таких даних на емпіричний вибір терапії можуть вплинути місцеві епідеміологічні дані та місцеві особливості характеристик чутливості.

Безпека та ефективність застосування препарату для пацієнтів віком до 1 місяця не встановлені.

Лікування антибактеріальними препаратами призводить до порушення нормальної флори товстого кишечника та може зумовити надмірний ріст клостридій. Дослідження показали, що токсин, продукований *Clostridium difficile*, є основною причиною виникнення антибіотико-асоційованого коліту. Одразу після встановлення первинного діагнозу псевдомембранозний коліт слід розпочати лікування. У випадках псевдомембранозного коліту легкого ступеня тяжкості зазвичай достатньо припинити прийом препарату. При ступенях тяжкості від середньої до тяжкої слід проводити лікування із введенням розчинів, електролітів, білків та призначення антибактеріальних засобів, ефективних проти *Clostridium difficile* при коліті.

Clostridium difficile-асоційована діарея (КДАД) була пов'язана з прийомом майже усіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінкоміцин, і різнилася за ступенем тяжкості від легкої форми діареї до летального коліту. Лікування антибактеріальними препаратами порушує нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile продукує токсини А і В, що сприяють розвитку КДАД. Штами *Clostridium difficile*, що продукують гіпертоксин, є причиною підвищення захворюваності та летальності, оскільки ця інфекція може бути рефрактерною до антибактеріальної терапії і потребувати проведення колектомії. У пацієнтів, які мають діарею після прийому антибіотиків, має бути розглянутий діагноз КДАД. Також детальний збір анамнезу є необхідним, оскільки випадки КДАД були зареєстровані через 2 місяці після призначення антибактеріальних препаратів.

Незважаючи на те, що лінкоміцин проникає у цереброспінальну рідину (ЦСР), рівень лінкоміцину у ЦСР може бути недостатнім для лікування менінгітів, тому препарат не слід призначати у таких випадках.

Застосування антибіотиків часто супроводжується розвитком діареї, що зазвичай закінчується після припинення антибіотикотерапії. Іноді після початку антибіотикотерапії у пацієнтів можуть спостерігатися водянисті чи кров'янисті випорожнення, що можуть супроводжуватися або не супроводжуватися спазмами у животі та підвищенням температури тіла, та виникати навіть через 2 або більше місяців після прийому останньої дози антибіотика. У такому випадку пацієнтові слід якомога швидше звернутися до лікаря.

Лінкоміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з анамнезом, обтяженим бронхіальною астмою або вираженими алергіями.

Застосування лінкоміцину може призводити до надмірного росту нечутливих організмів, зокрема дріжджових грибків. У разі виникнення суперінфекцій слід вживати відповідних заходів, показаних відповідно до клінічної ситуації. Якщо лікування лінкоміцином потребують пацієнти з уже існуючими грибковими інфекціями, необхідно одночасно проводити протигрибкову терапію.

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функцій нирок $T_{1/2}$ лінкоміцину із сироватки крові може бути подовжений порівняно з пацієнтами, у яких функція нирок не порушена. У пацієнтів із порушеннями функції печінки $T_{1/2}$ із сироватки крові може бути збільшений вдвічі порівняно з пацієнтами із нормальною функцією печінки.

Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок та/або порушеннями функції печінки слід з обережністю підбирати дозу препарату та контролювати рівні лінкоміцину у сироватці крові під час терапії високими дозами препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час довготривалого лікування лінкоміцином необхідно періодично виконувати функціональні проби печінки та нирок, а також проводити аналізи крові.

Лінкоміцин не слід вводити внутрішньовенно у вигляді болусу нерозведеного препарату. Внутрішньовенно препарат можна вводити винятково шляхом крапельної інфузії тривалістю щонайменше 1 годину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Призначення лінкоміцину у разі відсутності підтвердженої або підозрюваної з високою ймовірністю бактеріальної інфекції навряд чи буде корисним для пацієнта та підвищує ризик виникнення бактерій із резистентністю до препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Особливого впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами відзначено не було, але повідомляли про окремі випадки виникнення запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Був виявлений антагонізм між лінкоміцином та еритроміцином *in vitro*. Ці два препарати не рекомендується призначати разом через можливу клінічну значущість.

Лінкоміцин має властивість блокувати нервово-м'язову передачу, що може посилити дію інших блокаторів нервово-м'язової передачі; лінкоміцин призначати з обережністю пацієнтам, які отримують такі препарати.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Залежно від чутливості мікроорганізмів і концентрації антибіотика, лінкоміцин може виявляти як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію. Спектр активності *in vitro* включає ряд збудників:

1. Чутливі мікроорганізми (мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) ≤ 2 мкг/мл):
 - анаеробні грампозитивні бактерії, що не утворюють спори, у т.ч. *Propionibacterium spp.*, *Eubacterim spp.*, а також *Actinomyces spp.*;
 - анаеробні і мікроаерофільні грампозитивні коки, у т.ч. *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та мікроаерофільні стрептококи;
 - аеробні грампозитивні мікроорганізми, у т.ч. стафілококи, стрептококи (за винятком *S. faecalis*) та пневмококи.
2. Мікроорганізми з помірною чутливістю (МПК становить 2-4 мкг/мл):
 - анаеробні грамнегативні бактерії, що не утворюють спори, у т.ч. *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*;
 - анаеробні грампозитивні бактерії, що утворюють спори, у т.ч. *Clostridium spp.*
3. Резистентні мікроорганізми або мікроорганізми з низькою чутливістю (МПК ≥ 8 мкг/мл), у т.ч. *Streptococcus faecalis*, *Neisseria*, більшість штамів *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* та інші грамнегативні мікроорганізми.

Хоча бактерії роду *Shigella* резистентні *in vitro* до лінкоміцину (МПК приблизно становить 200-400 мкг/мл). Лінкоміцин ефективний при цьому захворюванні у зв'язку з тим, що у кишечнику досягається дуже високий рівень лінкоміцину (приблизно 3000-7000 мкг/г випорожнень).

Спостерігалася перехресна резистентність дисоційованого типу *in vitro* між лінкоміцином і кліндаміцином з одного боку і макролідами (еритроміцин, олеандоміцин і спіраміцин) – з іншого боку. Абсолютна перехресна резистентність існує між лінкоміцином і кліндаміцином. В експериментах *in*

in vitro та *in vivo* не спостерігалось швидкого розвитку резистентності мікроорганізмів до лінкоміцину. У стафілококів резистентність *in vitro* до лінкоміцину або кліндаміцину розвивається повільно, поступово. *Фармакокінетика.*

Всмоктування. Внутрішньом'язове введення одноразової дози 600 мг дає змогу отримати максимальний рівень у сироватці крові, що становить 12-20 мкг/мл, через 0,5-1 годину, при цьому концентрація, що піддається визначенню, зберігається протягом 24 годин. При внутрішньовенній інфузії препарату по 600 мг тривалістю 2 години вдається досягнути C_{max} у сироватці крові, що становить 20 мкг/мл, протягом 30 хвилин і підтримувати концентрацію, що становить 1-2 мкг/мл, протягом 14 годин.

Розподіл. На підставі прямих і непрямих ознак встановлено, що зв'язування з білками знижується при підвищенні концентрації у сироватці крові (насичуване зв'язування з білками плазми крові).

У крові плода, у перитонеальній і плевральній рідині можуть досягатися концентрації, що становлять 25-50 % від рівня у крові, у грудному молоці цей показник становить 50-100 %, у кістковій тканині – близько 40 % і у навколишніх м'яких тканинах – 75 %.

Разом з тим, лінкоміцин повільно проникає у спинномозкову рідину (1-18 % від рівня у крові); при захворюванні менінгітом рівень у лікворі досягає 40 % від рівня у крові.

Виведення. Значна частина препарату метаболізується, метаболізм відбувається переважно у печінці. У нормі $T_{1/2}$ із сироватки крові становить 5,4 + 1 годину. Однак цей період може подовжуватися при порушеннях функції печінки і/або нирок. У зв'язку з цим слід взяти до уваги необхідність зменшення частоти введення лінкоміцину хворим із порушеннями функції печінки або нирок.

Після внутрішньом'язового введення 600 мг екскреція бактеріологічно активного препарату у сечу становить 1,8-24,8 % (у середньому – 17,3 %), а у випорожнення – 4-14 %. Після внутрішньовенного введення 600 мг протягом 2 годин екскреція бактеріологічно активного препарату у сечу становить 4,9-30,3 % (у середньому – 13,8 %). Решта препарату виділяється у формі бактеріологічно неактивних метаболітів. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз не впливають на екскрецію лінкоміцину із крові.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин, з легким специфічним запахом.

Несумісність. Препарат є фізично несумісним з новобіоцином, канаміцином та фенітоїном. Цей перелік, можливо, неповний через чисельні фактори, що впливають на дані щодо сумісності препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Розчин для ін'єкцій 300 мг/мл по 1 мл або 2 мл в ампулах № 5х2, № 10 у блістері у коробці; № 10 у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження. Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.