

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛІНКОМІЦИН-ДАРНИЦЯ
(LINCAMYCIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: lincosycin;

1 мл містить лінкоміцину гідрохлориду у перерахуванні на безводний 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 інфекцій, спричинених чутливими штамами грампозитивних аеробних або анаеробних бактерій:

- ЛОР-органів, включаючи тонзиліт, фарингіт, середній отит, синусит, мастоїдит; скарлатини, а також як допоміжна терапія при дифтерії;
- дихальних шляхів, включаючи гострий і хронічний бронхіт, пневмонію;
- шкіри і м'яких тканин, включаючи панікуліт, фурункульоз, абсцес, імпетиго, вугри, інфекції ран; а також такі захворювання як бешиха, лімфаденіт, пароніхія (панарицій), мастит і гангрена шкіри;
- кісток і суглобів, включаючи остеомієліт і септичний артрит;
- септицемії і ендокардиту;
- бактеріальної дизентерії. Хоча *Shigella* є резистентною до лінкоміцину *in vitro* (мінімальна інгібуюча концентрація приблизно – 200-400 мкг/мл), лінкоміцин є ефективним для лікування дизентерії, оскільки у кишечнику досягаються дуже високі рівні лінкоміцину (приблизно 3000-7000 мкг/г у випорожненнях).

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату або до кліндаміцину в анамнезі. Вагітність (за винятком випадків, коли це необхідно за життєвими показаннями). Тяжка печінкова і/чи ниркова недостатність.

Період годування груддю. Дитячий вік до 1 місяця. Тяжкі грибові захворювання шкіри, слизової оболонки порожнини рота, піхви. Міастенія. Коліт, пронос нез'ясованого походження.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату необхідно провести шкірну пробу на чутливість до Лінкоміцину-Дарниця.

Дорослі.

А. Внутрішньом'язові ін'єкції.

Звичайна доза 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.

Б. Внутрішньовенні ін'єкції.

Звичайна доза 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 становлять загрозу для життя, добова доза для внутрішньовенного введення може становити до 8 г.

Діти (старше 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.

Б. Внутрішньовенні ін'єкції.

Від 10 до 20 мг/кг/добу, залежно від тяжкості інфекції, може бути введено кілька дозами відповідно до описаних правил розведення і швидкості інфузії.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок. У пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок збільшується період напіввиведення лінкоміцину із сироватки крові, що є підставою для зниження частоти введення лінкоміцину у пацієнтів з 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 для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Тривалість лікування визначається індивідуально.

Інфекції, спричинені β -гемолітичним стрептококом. Лікування має тривати не менше 10 днів.

Розведення і швидкість інфузії.

Доза для введення у формі інфузії розраховується таким чином:

1 г лінкоміцину розводиться не менше, ніж у 100 мл відповідного розчину для розведення (0,9 % розчин натрію хлориду), при цьому тривалість інфузії має бути не менше 1 години.

Таблиця 1.

Доза	Об'єм розчину для розведення	Тривалість інфузії
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 має перевищувати максимальну рекомендовану дозу лінкоміцину, що дорівнює 8 г.

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

Побічні реакції.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення.

З боку шлунково-кишкового тракту: глосит, стоматит, нудота, печія, блювання, дискомфорт і біль у ділянці живота і персистуюча діарея, коліт (у т. ч. псевдомембранозний), кандидоз, свербіж у ділянці ануса, зниження апетиту.

З боку кровотворної системи: відзначаються випадки нейтропенії, лейкопенії, агранулоцитозу і тромбоцитопенічної пурпури. Є окремі повідомлення про апластичну анемію і панцитопенію, при яких не можна виключити вплив лінкоміцину як причину побічної реакції.

Алергічні реакції: ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба та анафілактичний шок, деякі з них розвивались у хворих з гіперчутливістю до пеніциліну. Рідко були зареєстровані також випадки мультиформної еритеми та схожі на синдром Стівенса-Джонсона, пов'язані з введенням лінкоміцину.

З боку шкіри і слизових оболонок: свербіж, шкірний висип (везикульозний, макульозний, розеолюозний, дрібноточковий, уртикарний, плямистий), кропив'янка, вагініт, рідко –ексфолюативний і везикуло-бульозний дерматит.

З боку печінки: жовтяниця і зміна показників печінкових тестів (особливо підвищення рівня трансаміназ у сироватці) також можуть спостерігатися при терапії лінкоміцином.

З боку серцево-судинної системи: повідомляється про епізоди артеріальної гіпотензії після парентерального введення препарату, особливо при надто швидкому введенні. Рідко спостерігалися також епізоди пригнічення серцевої діяльності і функції дихальної системи, тахікардія, запаморочення, астения, розслаблення скелетної мускулатури аж до кардіопульмонального шоку після надто швидкого внутрішньовенного введення.

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок (азотемія, олігурія, протеїнурія), вагініт.

З боку органів чуття: шум в ухах, вертиго.

Місцеві реакції: при внутрішньом'язових ін'єкціях можливе місцеве подразнення (гіперемія, свербіж), болючість, набряк, утворення затвердіння і стерильного абсцесу. При внутрішньовенному введенні можливе виникнення тромбофлебіту.

Імовірність цих реакцій може бути зведеною до мінімуму при введенні препарату у формі глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій при відмові від використання постійних внутрішньовенних катетерів.

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. Специфічний антидот невідомий.

Гемодіаліз та перитонеальний діаліз неефективні для виведення лінкоміцину з крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують вагітним за винятком випадків, коли це необхідно за життєвими показаннями. У дослідженні на щурах при пероральному введенні лінкоміцину в дозі до 1000 мг/кг (що перевищує в 7,5 раза максимальну дозу для людини 8 г/добу) не зареєстровано небажаних впливів на виживання потомства (за період від народження до завершення материнського вигодовування). Також не виявлено тератогенних ефектів у дослідженнях на щурах, яким вводилася доза лінкоміцину, що перевищувала найвищу рекомендовану дозу для людини 8 г/добу більш ніж у 55 разів.

У людини лінкоміцин проникає через плаценту та визначається у сироватці пуповинної крові на рівні 25 % від рівня у сироватці крові матері. Не спостерігалось значного накопичення препарату в амніотичній рідині. Контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились; однак у дітей 302 пацієнток, які приймали лінкоміцин на різних термінах вагітності, не спостерігалось збільшення частоти вроджених аномалій чи уповільнення розвитку в порівнянні з контрольною групою при спостереженні до семирічного віку. Лінкоміцин слід призначати в період вагітності тільки у разі необхідності.

Лінкоміцин був виявлений у грудному молоці людини в концентрації від 0,5 до 2,4 мкг/мл, тому під час застосування лінкоміцину годування груддю слід тимчасово припинити.

Діти.

Лінкоміцин-Дарниця застосовують дітям віком старше 1 місяця в рекомендованих дозах.

Особливості застосування.

Як і при застосуванні майже всіх антибіотиків, при застосуванні лінкоміцину може розвинути коліт з можливим летальним наслідком. Симптоми коліту можуть варіювати від мізерного водянистого випорожнення до тяжкої тривалої діареї, що супроводжується лейкоцитозом, пропасницею, сильним переймоподібним болем у животі, наявністю крові і слизу в калі, а при прогресуванні цих симптомів може розвинути перитоніт, шок і токсичний мегаколон.

Діагноз пов'язаного з антибіотикотерапією коліту зазвичай ставиться на підставі клінічних симптомів. Діагноз підтверджується даними ендоскопічного дослідження, при якому виявляється псевдомембранозний коліт, а в подальшому може бути підтверджений культуральним дослідженням калу на наявність *Clostridium difficile* використанням селективних середовищ, а також дослідженням проби калу на наявність токсинів, що виробляються *C. difficile*. Розвиток пов'язаного з антибіотикотерапією коліту відбувається у період лікування або через 2-3 тижні після закінчення лікування антибіотиками. Це ускладнення найбільш імовірне при тяжких захворюваннях у людей літнього віку, а також в ослаблених хворих. Якщо на фоні терапії розвивається нетяжкий коліт, то введення лінкоміцину рекомендується припинити. Рекомендується провести лікування з використанням холестирамінових і холестиполових смол, оскільки *in vitro* ці речовини зв'язують токсини. Холестирамін рекомендується застосовувати по 4 г 3-4 рази на добу, а холестипол – по 5 г 3 рази на добу. Якщо розвивається пов'язаний з антибіотикотерапією коліт, то показано лікування введенням рідини, електролітів і білка. Дослідження також показують, що токсини, які продукуються *Clostridium* (особливо *C. difficile*), є основною прямою причиною коліту, пов'язаного з антибіотикотерапією. Для лікування можна застосовувати бацитрацин внутрішньо по 25 000 МО 4 рази на добу протягом 7-10 днів. Не можна застосовувати лікарські засоби, які

спричиняють кишковий стаз.

Лінкоміцин слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в анамнезі, особливо з колітом.

Хоча встановлено, що лінкоміцин проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, рівень лінкоміцину у спинномозковій рідині може бути недостатнім для лікування менінгіту. Тому даний препарат при лікуванні менінгіту застосовувати не слід.

При проведенні тривалої антибіотикотерапії лінкоміцином слід регулярно проводити дослідження функції печінки і нирок. При застосуванні лінкоміцину можливий надмірний ріст нечутливих до цього антибіотика мікроорганізмів, особливо дріжджів.

Лінкоміцин не слід вводити у вигляді внутрішньовенних болюсних нерозведених ін'єкцій, інфузія має тривати не менше 60 хвилин, як зазначено в розділі «Спосіб застосування та дози». Лінкоміцин слід призначати з обережністю хворим на атопію.

Хворим із важкими захворюваннями печінки і/або нирок, що супроводжуються серйозними порушеннями метаболізму, підбір дози треба проводити з обережністю (зменшити разову дозу лінкоміцину на 1/3-1/2 і збільшити інтервал між введеннями), а при терапії високими дозами слід здійснювати моніторинг рівня лінкоміцину в сироватці крові.

Прийом антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих організмів, зокрема дріжджових грибків.

В окремих випадках септицемія і/або ендокардит, спричинені чутливими мікроорганізмами, добре піддаються терапії лінкоміцином. Однак при цих захворюваннях перевага надається застосуванню бактерицидних препаратів.

Щоб запобігти розвитку асептичного некрозу, внутрішньом'язові введення проводять глибоко в м'яз.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

В період лікування слід утримуватися від керування автотранспортом і занять потенційно небезпечними видами діяльності, які вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з пеніцилінами, цефалоспоринами, хлорамфеніколом або еритроміцином можливий антагонізм антимікробної дії.

При одночасному застосуванні з аміноглікозидами можливий синергізм дії.

При одночасному застосуванні із засобами для інгаляційного наркозу або міорелаксантами периферичної дії та опіоїдними анальгетиками відзначається посилення нервово-м'язової блокади, аж до розвитку апное.

Прийом протидіарейних препаратів знижує ефект лінкоміцину.

Фармацевтично несумісний з канаміцином, ампіциліном, барбітуратами, теофіліном, кальцію глюконатом, гепарином і магнію сульфатом.

Лінкоміцин несумісний в одному шприці або крапельниці з канаміцином або новобіоцином.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лінкоміцин – антибіотик групи лінкозамідів, продукт життєдіяльності *Streptomyces lincolniensis*. Пригнічує білковий синтез бактерій внаслідок оборотного зв'язування з 50S-субодиницею рибосом, порушує утворення пептидних зв'язків.

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

чутливі мікроорганізми (мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК) ≤ 2 мкг/мл):

анаеробні грампозитивні бактерії, які 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.

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.

Резистентні мікроорганізми або мікроорганізми з низькою чутливістю (МПК \geq 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 дорівнює 200-400 мкг/мл), лінкоміцин ефективний при цьому захворюванні у зв'язку з тим, що в кишечнику досягається дуже високий рівень лінкоміцину (приблизно 3000-7000 мкг/г випорожнень).

Спостерігалась 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 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, що дорівнює 12-20 мкг/мл, через 0,5-1 годину, при цьому концентрація, що піддається визначенню, зберігається протягом 24 годин. При внутрішньовенній інфузії лінкоміцину по 600 мг тривалістю 2 години вдається досягнути максимальної концентрації у сироватці, що дорівнює 20 мкг/мл, протягом 30 хвилин і підтримувати концентрацію, яка дорівнює 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 (насичуване зв'язування з білками плазми).

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

Разом з тим, лінкоміцин повільно проникає у спинномозкову рідину (1-18 % від рівня в 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 сироватковий період напівжиття становить $5,4 \pm 1$ 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 порушенням функції печінки або нирок.

Після внутрішньом'язового введення 600 мг екскреція бактеріологічно активного препарату в сечу становить 1,8-24,8 % (у середньому – 17,3 %), а у випорожненні – 4-14 %. Після внутрішньовенного введення 600 мг протягом 2 годин екскреція бактеріологічно активного препарату в 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: прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина з легким специфічним запахом.

Несумісність.

Препарат фармацевтично несумісний з канаміцином, ампіциліном, барбітуратами, теофіліном, кальцію глюконатом, гепарином і магнію сульфатом.

Лінкоміцин несумісний в одному шприці або крапельниці з канаміцином, новобіоцином або фенітоїном.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка По 1 мл або по 2 мл в ампулі; по 10 ампул у коробці; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.