

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08.11.2017 № 1385
Реєстраційне посвідчення
№ 04/7995/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНКОМІЦІН-ЗДОРОВ'Я
(LINCOMYCIN-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: lincomycin;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Залежно від чутливості мікроорганізмів і концентрації антибіотика лінкоміцин може проявляти 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, що не утворюють спори, у т.ч. *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium 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 ≥ 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 діючої речовини 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. Найчастіше резистентність у стафілококів та стрептококів виникає внаслідок метилювання специфічних нуклеозидів у РНК 23S субодиниці рибосоми 50S, яка може визначати перехресну

резистентність до макролідів та стрептограмінів В (фенотип MLSB). Резистентні до макролідів ізоляти цих мікроорганізмів слід перевіряти на індукцибельну резистентність до лінкоміцину/кліндаміцину за допомогою D-тесту або іншого придатного методу. 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 крові, що становить 11,6 мкг/мл, через 60 хвилин, при цьому терапевтична концентрація зберігається протягом 17-20 годин для більшості чутливих грампозитивних штамів. При внутрішньовенній інфузії препарату по 600 мг тривалістю 2 години вдається досягнути максимальної концентрації у сироватці крові 15,9 мкг/мл, що залишається терапевтичною для більшості чутливих грампозитивних штамів протягом 14 годин.

Розподіл. На підставі прямих і непрямих ознак встановлено, що зв'язування з білками крові 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 метаболізму препарату відбувається у печінці. У нормі період напіввиведення із сироватки крові становить $5,4 \pm 1$ годину. Однак цей період може подовжуватися при порушеннях функції печінки та/або нирок. У зв'язку з цим слід взяти до уваги необхідність зменшення частоти введення лінкоміцину хворим із порушеннями функції печінки та/або нирок.

Після внутрішньом'язового введення 600 мг екскреція препарату у сечу становить 1,8-24,8 % (у середньому – 17,3 %). Після внутрішньовенного введення 600 мг протягом 2 годин екскреція лікарського засобу 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до лінкоміцину штамми стрептококів, пневмококів та стафілококів. Даний препарат слід застосовувати пацієнтам з алергією на пеніцилін або іншим пацієнтам, для лікування яких, на думку лікаря, застосування пеніциліну є недоцільним.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Був виявлений антагонізм між лінкоміцином та еритроміцином *in vitro*. Тому ці два препарати не рекомендується призначати разом.

Особливості застосування.

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

У разі наявності показань лікарський засіб можна застосовувати одночасно з іншими протимікробними засобами.

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

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.

Аналіз накопиченого на даний час досвіду свідчить, що у підгрупі пацієнтів старшого віку з наявними тяжкими захворюваннями схильність до діареї вища. Якщо лінкоміцин призначати пацієнтам цієї групи, необхідно ретельно контролювати зміни частоти випорожнень пацієнтів.

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

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

Певні інфекції можуть потребувати здійснення розрізу та дренування або виконання інших показаних хірургічних процедур на додаток до антибактеріальної терапії.

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 період напіввиведення лінкоміцину із сироватки крові може бути подовжений порівняно з пацієнтами, у яких функція нирок не порушена. У пацієнтів із порушеннями функції печінки період напіввиведення 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.

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

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 два або більше місяців після прийому останньої дози антибіотика. У такому випадку пацієнтові слід якомога швидше звернутися до лікаря.

Повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію та мультиформну еритему, при застосуванні лінкоміцину. При появі алергічних реакцій на лінкоміцин лікування цим препаратом слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Clostridium difficile-асоційована діарея (КДАД) була пов'язана з прийомом майже всіх 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.

При діагностуванні або підозрі на КДАД може виникнути потреба у припиненні поточної антибіотикотерапії, не спрямованої проти *C. difficile*. У разі наявності клінічних показань слід проводити відповідну корекцію водно-електролітного балансу, введення білків, антибіотикотерапію, спрямовану проти *C. difficile*, а також хірургічне обстеження.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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 проводили. 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 важливості застосування препарату для матері.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Лінкоміцин не слід вводити внутрішньовенно у вигляді болусу нерозведеного препарату. Внутрішньовенно препарат можна вводити винятково шляхом крапельної інфузії тривалістю щонайменше 1 годину.

Якщо під час терапії розвивається сильна діарея, застосування цього антибактеріального засобу слід припинити.

Дорослі.

А. Внутрішньом'язове введення.

Звичайна доза дорослим становить:

1. Тяжкі інфекції: 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. Внутрішньовенне введення.

Звичайна доза дорослим становить:

1. Тяжкі інфекції: 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'язове введення

1. Тяжкі інфекції: 10 мг/кг у вигляді 1 внутрішньом'язової ін'єкції кожні 24 години.
2. Більш тяжкі форми інфекцій: 10 мг/кг кожні 12 годин або частіше.

В. Внутрішньовенне введення

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 період напіввиведення лінкоміцину із сироватки крові, що є підставою для зниження частоти введення лінкоміцину пацієнтам із порушеною функцією печінки або нирок. Якщо терапія лінкоміцином необхідна для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок, відповідна доза повинна становити від 25 % до 30 % від дози, рекомендованої пацієнтам із нормальною функцією нирок.

Тривалість лікування визначає лікар 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, частоту введення визначати 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.

Діти.

Не застосовувати недоношеним дітям та новонародженим.

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 неефективні для виведення лінкоміцину з крові.

Побічні реакції.

Шлунково-кишкові розлади: персистуюча діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит, дискомфорт у животі, анальний свербіж.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема (див. розділ «Особливості застосування»), бульозний дерматит, екзофоліативний дерматит.

Інфекції та інвазії: вагінальні інфекції, псевдомембранозний коліт, *Clostridium difficile* коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи крові та лімфатичної системи: панцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенічна пурпура.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»), ангіоневротичний набряк; сироваткова хвороба.

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 гепатобіліарної системи: жовтяниця і зміни показників функціонального стану печінки, підвищення рівнів трансаміназ.

З боку нирок і сечовидільної системи: в окремих випадках спостерігали порушення функцій нирок, олігурію, протеїнурію, азотемію.

З боку серця: повідомлялося про кардіореспіраторну зупинку. Тяжкі кардіопульмональні реакції були зареєстровані після введення препарату з перевищенням рекомендованих концентрацій та швидкості інфузії.

З боку судин: гіпотензія (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), тромбофлебіт після проведення внутрішньовенної ін'єкції. Ризик можна мінімізувати шляхом уникнення використання постійних внутрішньовенних катетерів.

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

Загальні розлади та порушення у місці введення: у місці внутрішньом'язової ін'єкції відзначалися місцеве подразнення, біль, індурація та формування стерильних абсцесів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат є фізично несумісним з новобіоцином, канаміцином та фенітоїном.

Упаковка.

По 1 мл або 2 мл в ампулах № 5х2, № 10 у блістері у коробці; № 10 у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

Дата останнього перегляду.

h

Г. Мещ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Лист узгоджено
14.09.2017
[Підпис]