

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНКОЦИН
(LINCOCIN®)

Склад:

діюча речовина: лінкоміцину гідрохлорид;

1 капсула містить лінкоміцину гідрохлорид у перерахуванні на лінкоміцин – 500 мг;

допоміжні речовини: тальк; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; індигодин (Е 132), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі капсули розміру «0» з кришкою синього та корпусом блакитного кольору та маркуванням «P&U 500» на кришці та корпусі, що містять порошок білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Чутливість

Залежно від чутливості збудника та концентрації антибіотика лінкоміцин може проявляти як бактерицидну, так і бактеріостатичну дію.

У таблиці нижче наведені значення МІС (мінімальна інгібіторна концентрація), отримані з літературних джерел. Поширеність резистентності може змінюватися з часом та залежно від регіону.

Мікроорганізм	Значення МІС (мг/л)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5-2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,05-1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,1-1
<i>(Enterococcus faecalis*</i>	2-резистентний (МІС > 64 мг/л)*)
<i>(Haemophilus influenzae*</i>	4-16*)
<i>(Neisseria spp. *</i>	8-64*)
<i>Escherichia coli</i>	резистентний (МІС > 64 мг/л)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	резистентний (МІС > 64 мг/л)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	резистентний (МІС > 64 мг/л)
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-4

* - лінкоміцин неактивний проти *H. influenzae*, ентерококів та видів роду *Neisseria* (див. розділ «Показання»).

In vitro спостерігали феномен перехресної резистентності за дисоційованим типом між кліндаміцином та лінкоміцином з одного боку та антибіотиками макролідної групи (еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин) – з іншого. Між лінкоміцином та кліндаміцином має місце абсолютна перехресна резистентність. У дослідженнях *in vitro* або *in vivo* не спостерігався швидкий розвиток резистентності. У стафілококів резистентність до лінкоміцину або

кліндаміцину *in vitro* розвивається поступово. Дослідження свідчать про відсутність спільних антигенних властивостей у лінкоміцину та пеніцилінів.

Фармакокінетика.

Всмоктування

У таблиці 1 наведено середні рівні препарату у сироватці крові, визначені у період від 0 до 8 годин після застосування.

Таблиця 1.
Середні концентрації лінкоміцину у сироватці крові (дорослі, разові дози)

Спосіб застосування та доза	Кількість пацієнтів	Година (мкг/мл)					
		1	2	3	4	6	8
Перорально Тверда капсула 500 мг	74	–	2,2	–	3,1	2,2	1,4

При пероральному прийомі натще всмоктується 25-30 % препарату. При пероральному прийомі 500 мг препарату пікові рівні концентрації становлять приблизно 3 мкг/мл та досягаються через 2-4 години після застосування препарату. Якщо препарат приймати з їжею, цей показник зменшується приблизно на 50 %. Після перорального прийому терапевтична концентрація препарату у крові зберігається протягом 6-8 годин для найбільш чутливих грампозитивних збудників.

Розподіл

Результати опублікованих досліджень свідчать, що зв'язування препарату з білками плазми крові має насичувальний характер. Тобто відсоток зв'язаного препарату знижується зі зростанням концентрації препарату у сироватці крові.

Концентрація препарату у крові плода, перитонеальній та плевральній рідині може сягати 25-50 % від концентрації у крові, у грудному молоці – від 50 % до 100 %, у кістковій тканині – приблизно 40 %, а у м'яких тканинах – 75 % від концентрації у крові.

Водночас лінкоміцин повільно проникає у спинномозковий ліквор (1-18 % від концентрації у крові). При менінгіті спостерігали зростання рівнів препарату до приблизно 40 % від концентрації у крові.

Виведення

Відносно більша частина метаболізму препарату відбувається переважно у печінці. Нормальний час напіввиведення препарату з сироватки крові становить $5,4 \pm 1$ години. При порушеннях функцій печінки та/або нирок цей час може збільшуватися, тому пацієнтам із порушеннями функцій печінки та/або нирок слід розглянути можливість зниження частоти прийому лінкоміцину.

Після разового перорального прийому 500 мг виведення мікробіологічно активної форми з сечею становить від 1 % до 31 % (у середньому 4 %), а з калом до 33 %.

Враховуючи, що концентрація препарату у жовчі може у 10 разів перевищувати рівні препарату у крові, виведення з жовчю, без сумніву, є важливим шляхом екскреції препарату з організму при пероральному прийомі. Залишки препарату виводяться у вигляді неактивних з мікробіологічної точки зору метаболітів. Процедури гемодіалізу та перитонеального діалізу не впливають на виведення лінкоміцину з крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лінкоміцин показаний для лікування серйозних інфекцій, спричинених чутливими до лінкоміцину штамми грампозитивних аеробних мікроорганізмів, таких як стрептококи, пневмококи та стафілококи, або чутливими до препарату анаеробними бактеріями:

1. Інфекції верхніх дихальних шляхів: хронічний синусит, спричинений анаеробними штамми. Лінкоміцин можна застосовувати для лікування окремих випадків гнійного середнього отиту або у вигляді засобу для додаткової терапії разом з антибіотиком, що ефективно діє проти аеробних грамнегативних збудників. Інфекції, спричинені *H. influenzae*, не є показанням до застосування препарату (див. розділ «Фармакодинаміка»).
2. Інфекції нижніх відділів дихальних шляхів, включаючи інфекційні загострення хронічного бронхіту та інфекційну пневмонію.

3. Серйозні інфекції шкіри і м'яких тканин, спричинені чутливими мікроорганізмами, у випадках, коли призначення антибіотиків пеніцилінової групи не показано.
4. Інфекції кісток та суглобів, у тому числі остеомиєліт та септичний артрит.
5. Септицемія та ендокардит. В окремих випадках септицемії та/або ендокардиту через чутливість збудників до лінкоміцину спостерігалася виражена відповідь на лікування лінкоміцином. Проте для лікування таких інфекцій часто надають перевагу застосуванню бактерицидних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента капсул, або до кліндаміцину. Менінгіт.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Можливе посилення ефекту препаратів класу блокаторів нервово-м'язової передачі (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасний пероральний прийом каоліново-пектинових сумішей уповільнює поглинання лінкоміцину на 90 %. Тому для уникнення подібної взаємодії ці суміші слід приймати щонайменше за 2 години до або через 3-4 години після прийому лінкоміцину.

In vitro спостерігалися антагоністичні взаємодії між лінкоміцином та еритроміцином, а також макролідними сполуками, хімічна структура яких споріднена з еритроміцином. Через можливе клінічне значення описаної взаємодії ці два лікарські препарати не слід призначати одночасно.

Лінкоміцин може впливати на результати визначення рівнів лужної фосфатази крові. Внаслідок цього результати аналізу можуть демонструвати помилкове підвищення рівнів ферменту.

Повідомлялося про перехресні випадки резистентності між лінкоміцином та кліндаміцином.

Особливості застосування.

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

Було продемонстровано ефективність застосування лінкоміцину для лікування стафілококових інфекцій, резистентних до інших антибіотиків та чутливих до лінкоміцину. Були виявлені штами стафілококів, резистентних до лінкоміцину, тому у поєднанні з терапією Лінкоцином 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.

З метою зниження швидкості виникнення резистентних до лікарського засобу бактерій та збереження ефективності Лінкоцину та інших антибактеріальних препаратів Лінкоцин слід застосовувати лише для лікування чи профілактики інфекцій, які доведено або з дуже високою ймовірністю 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.

Застосування лінкоміцину не показано для лікування незначних бактеріальних інфекцій та вірусних інфекцій. Призначення Лінкоцину 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 лікарського препарату.

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).

Про виникнення діареї, пов'язаної з *C. difficile*, повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи лінкоміцин. Тяжкість проявів може бути від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Застосування антибактеріальних препаратів впливає на нормальну флору кишечника та призводить до підвищеного росту *C. difficile*, що продукують токсини А та В. Пов'язана з *C. difficile* діарея може проявлятися у легкій формі з водянистими рідкими

випорожненнями, але також може прогресувати до тяжкої стійкої діареї, лейкоцитозу, гарячки, сильних абдомінальних спазмів, слизу або крові у випорожненнях. 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.

Одразу після встановлення первинного діагнозу псевдомембранозний коліт слід розпочати лікування. Діагноз зазвичай встановлюють, виходячи з клінічної симптоматики, але для підтвердження діагнозу також можуть бути використані дані ендоскопії або визначення *C. difficile* та його токсинів у випорожненнях пацієнта.

При відсутності лікування у пацієнта може розвинутися потенційно летальний перитоніт, шок та токсичний мегаколон.

Діарея, асоційована з *C. difficile*, частіше розвивається та має більш тяжкий перебіг в ослаблених пацієнтів та пацієнтів літнього віку. Причиною підвищеної захворюваності та летальності також можуть виступати штами *C. difficile*, здатні до збільшеної продукції токсинів.

Можливість виникнення діареї, пов'язаної з *C. difficile*, необхідно враховувати у пацієнтів із діареєю, що розвинулася після застосування антибіотиків. Необхідно провести ретельний аналіз анамнезу, оскільки розвиток діареї, пов'язаної з *C. difficile*, описували навіть через 2 місяці після завершення антибактеріальної терапії.

Лінкоміцин слід з обережністю призначати пацієнтам, у яких в анамнезі є захворювання шлунково-кишкового тракту, в особливості – коліт.

Лінкоміцин не можна застосовувати для лікування менінгіту, оскільки рівні препарату у спинномозковому лікворі недостатні.

Під час довготривалого лікування слід контролювати функцію печінки та нирок, а також проводити аналізи крові.

Застосування Лінкоцину 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 Лінкоцином потребують пацієнти з вже існуючими грибковими інфекціями, необхідно одночасно проводити протигрибкову терапію.

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

Призначені хірургічні процедури слід проводити у поєднанні з антибіотикотерапією.

Показано, що лінкоміцин здатен блокувати нервово-м'язову передачу імпульсів, і тому може посилювати дію інших нервово-м'язових блокаторів. Таким чином, лінкоміцин слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які приймають препарати цього класу.

Лінкоміцин слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з atopією.

Лінкоміцин слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функцій нирок та/або печінки, що супроводжуються тяжкими порушеннями обміну речовин. Для таких пацієнтів слід змінювати дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час лікування високими дозами у таких пацієнтів необхідно контролювати рівні лінкоміцину у сироватці крові, оскільки період напіввиведення препарату у цих категорій пацієнтів може подовжуватися у 2-3 рази.

Цей лікарський препарат не слід приймати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними із непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом порушення всмоктування глюкози та галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У людини лінкоміцин здатен проникати через гематоплацентарний бар'єр. При цьому рівні препарату у сироватці пуповинної крові сягають 25 % від рівнів препарату у сироватці крові матері. Значного накопичення препарату в амніотичній рідині не відбувається. Контрольованих досліджень із застосуванням препарату вагітним жінкам не проводили. У 302 дітей, народжених жінками, які отримували лікування лінкоміцином на різних фазах вагітності, не спостерігали зростання частоти

вроджених аномалій чи затримки росту порівняно з контрольною групою протягом перших 7 років життя.

Лінкоміцин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли лікування вкрай необхідне. Лінкоміцин присутній у грудному молоці у концентраціях від 0,5 до 2,4 мкг/мл. У зв'язку з можливістю виникнення тяжких реакцій на лінкоміцин у немовлят на грудному вигодовуванні слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування препаратом залежно від важливості препарату для матері.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дози та спосіб застосування слід визначати, виходячи зі ступеня тяжкості інфекції, стану пацієнта та чутливості бактеріального збудника. Тривалість лікування визначається індивідуально лікарем. Препарат бажано приймати за 1-2 години до або через 1-2 години після прийому їжі. Тверді капсули необхідно запивати достатньою кількістю води.

Дорослі

По 500 мг 3-4 рази на добу.

Діти (від 6 років)

30-60 мг/кг/добу, розподілені на 3 або 4 рівні дози.

Пацієнти із порушенням функції нирок та/або печінки

У разі необхідності застосування лінкоміцину для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функцій нирок та/або печінки відповідна доза становить 25-30 % від дози, рекомендованої пацієнтам із незміненою функцією нирок/печінки.

Діти. Не призначати препарат у даній лікарській формі (капсули) дітям віком до 6 років.

Передозування.

При передозуванні можуть виникати розлади з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи біль у животі, нудоту, блювання та діарею.

Для лікування передозування слід спровокувати блювання або, при наявності показань, провести промивання шлунка. Специфічний антидот невідомий. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз не ефективні для видалення лінкоміцину з сироватки крові.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, нудота, блювання та антибіотик-асоційована діарея (див. розділ «Особливості застосування»), езофагіт, глосит, стоматит, анальний свербіж. Майже усі антибіотики, серед них пеніциліни, цефалоспорини та лінкозаміди, можуть призводити до розвитку тяжкої діареї (іноді розвитку діареї передують прихований період), коліту та псевдомембранозного коліту, спричинених дією токсинів *C. difficile*. У разі розвитку діареї під час лікування препарат слід відмінити поступово. Коліт може також розвинутися через 2-3 тижні після завершення лікування. Слід уникати застосування ліків, що пригнічують перистальтику кишечника.

З боку системи кровотворення: зареєстровані випадки нейтропенії, лейкопенії, агранулоцитозу та тромбоцитопенічної пурпури. Описані також рідкісні випадки апластичної анемії та панцитопенії, у яких неможливо виключити роль лінкоміцину як причинного фактора.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, сироваткову хворобу, анафілаксію; деякі з названих реакцій спостерігали у пацієнтів із гіперчутливістю до пеніциліну. Із застосуванням лінкоміцину пов'язували рідкісні випадки мультиформної еритеми, що іноді були подібними до синдрому Стівенса-Джонсона.

Серйозні анафілактоїдні реакції потребують невідкладного інтенсивного лікування із застосуванням адреналіну, кисневої терапії та внутрішньовенним введенням стероїдів. При наявності показань слід також відновити прохідність дихальних шляхів, якщо необхідно – шляхом інтубації.

З боку шкіри та слизових оболонок: повідомляли про випадки свербіжу, шкірних висипань, кропив'янки, вагініту та про рідкісні випадки ексfolіативного та везикульозно-бульозного дерматиту.

З боку печінки: під час терапії лінкоміцином спостерігали виникнення жовтяниці та відхилення показників функції 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 органів слуху та рівноваги – в окремих випадках повідомляли про виникнення дзвону у вухах та вертиго.

Застосування лінкоміцину може бути причиною надмірного росту нечутливих організмів, зокрема дріжджових грибків.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С.р.л.;
Pfizer Italia S.r.l.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія;
Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.

Дата останнього перегляду. 29.09.2014