

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лінкоміцину гідрохлорид (LINCOMYCIN HYDROCHLORIDE)

Склад:

діюча речовина: лінкоміцину гідрохлорид;

1 капсула містить лінкоміцину гідрохлориду у перерахуванні на 100 % лінкоміцин – 250 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, кальцію стеарат;

склад желатинової капсули № 1

кришечка: жовтий захід FCF (E 110), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), желатин;

корпус: титану діоксид (E 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді капсули з корпусом білого кольору і кришечкою жовтого кольору. Вміст капсул – порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Лінкозаміди. Код ATX J01F F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лінкоміцин – антибіотик, що продукується *Streptomyces lincolnensis* або іншими актиноміцетами та належить до групи лінкозамідів. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу білка мікроорганізмів внаслідок утворення необоротного зв'язку з 50S субодиницями рибосом і порушенням пептидилтрансферазної активності та інгібуванням реакцій транслокації та транспептидизації. Лінкоміцину гідрохлорид чинить бактеріостатичний та/або

бактерицидний ефект залежно від концентрації препарату та чутливості мікроорганізму. Ефективний стосовно анаеробних неспороутворювальних грампозитивних бактерій, у тому числі *Actinomyces spp.*; *Propionibacterium spp.* і *Eubacterium spp.*; анаеробних і мікроаерофільних коків, у тому числі *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* і мікроаерофільних стрептококів; аеробних грампозитивних коків, у тому числі *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.* (крім *S. faecalis*), включаючи *Streptococcus pneumoniae*.

Помірно чутливі до препарату такі мікроорганізми: анаеробні неспороутворювальні грамнегативні бактерії, у тому числі *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*; анаеробні спорогенні грампозитивні бактерії, у тому числі *Clostridium spp.*

Резистентними або мало чутливими до препарату є такі мікроорганізми: *Streptococcus faecalis*, *Neisseria spp.*, більшість штамів *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas spp.* та інші грамнегативні мікроорганізми. Завдяки низькій всмоктуваності лінкоміцину з травного тракту та створенню високої пригнічувальної концентрації препарат виявився дуже ефективним при бактеріальній дизентерії, спричиненій *Shigella*.

Фармакокінетика.

Після застосування внутрішньо лінкоміцин швидко всмоктується з травного тракту (близько 20-33 % від прийнятої дози) і надходить у різні органи та тканини, у тому числі в кісткову тканину. Максимальна концентрація в крові досягається через 2-4 години. Якщо антибіотик застосовувати після їди, адсорбція знижується на 50 %. У крові плода, перитонеальній і плевральній рідині створюються концентрації, що становлять приблизно 25-50 % від рівня у крові, у грудному молоці – 50-100 %, у кістковій тканині – близько 40 %, у м'яких тканинах – 75 %. Крізь гематоенцефалічний бар'єр препарат проникає погано, але проникність підвищується при менінгіті (40 % від такої в крові). Крізь плаценту препарат проникає добре. Метаболізм лінкоміцину гідрохлориду відбувається у печінці. Екскреція препарату залежить від шляху введення. При пероральному прийомі виділяється із сечею приблизно 4 %, а з калом – близько 33 %. Концентрація препарату в жовчі в 10 разів перевищує таку в крові. Період напіввиведення становить 5,4 години. Захворювання печінки та нирок істотно впливають на виведення препарату.

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 остеомієліт 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 віддають перевагу застосуванню бактерицидних препаратів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лінкоміцину, кліндаміцину, до компонентів препарату;
- міастенія gravis;
- коліт у стадії загострення;
- менінгіт.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пеніциліни, цефалоспорини, хлорамфенікол: можливий антагонізм протимікробної дії.

Оскільки *in vitro* виявляється антагонізм між лінкозамідами та *еритроміцином*, а також *макролідними сполуками*, хімічна структура яких споріднена з еритроміцином, можливі клінічно значущі взаємодії. Тому застосовувати одночасно *макроліди* або *стрептограміни* з лінкоміцином не рекомендується.

Аміноглікозиди: можливий синергізм дії.

Каоліново-пектинові суміші, протидіарейні препарати: біодоступність лінкоміцину знижується на 90 %, тому ці засоби слід приймати за 2 години або через 3-4 години після прийому лінкоміцину.

Неостигмін, піридостигмін: лінкозаміди протидіють ефектам цих антихолінестеразних препаратів.

Міорелаксанти (в т.ч. суксаметоній), засоби для інгаляційного наркозу, опіоїдні аналгетики: лінкозаміди проявляють властивості нейро-м'язового блокатора, тому можуть посилювати нейро-м'язову блокаду аж до розвитку апное.

Естрогени: можливе зниження контрацептивного ефекту естрогенів. Хоча ризик невеликий, рекомендується використовувати додаткові методи контрацепції під час застосування та протягом 7 днів після припинення прийому лінкозамідів.

Пероральна вакцина проти тифу: антибактеріальні препарати, в т.ч. лінкозаміди, можуть знижувати її терапевтичний ефект.

Прийом протидіарейних препаратів знижує ефект лінкоміцину.

Існує абсолютна перехресна резистентність мікроорганізмів до лінкоміцину і кліндаміцину.

З лінкоміцином фармацевтично несумісні канаміцин, новобіюцин, ампіцилін, барбітурати, теофілін, кальцію глюконат, гепарин і магнію сульфат (це стосується парентеральних форм лінкоміцину).

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 лінкоміцином необхідно проводити бактеріологічні посіви та дослідження чутливості збудників. У випадку застосування макролідів можлива часткова перехресна резистентність. За наявності показань лікарський засіб можна застосовувати одночасно з іншими антибактеріальними препаратами.

З метою зниження швидкості виникнення резистентних до лікарського засобу бактерій та збереження ефективності лінкоміцину та інших антибактеріальних препаратів лінкоміцин слід застосовувати лише для лікування чи профілактики інфекцій, які доведено або з дуже високою ймовірністю спричинені чутливими бактеріями. Якщо є 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 показане для лікування незначних бактеріальних інфекцій та вірусних інфекцій. 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 лікарського препарату.

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

Про виникнення діареї та псевдомембранозного коліту, пов'язаних з токсинами А і В, що продукуються *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) (CDAD), повідомлялося при застосуванні майже усіх антибактеріальних засобів, включаючи лінкозаміди. Тяжкість проявів може коливатися від помірної діареї до летального коліту. Лікування антибактеріальними препаратами призводить до пригнічення нормальної флори товстого кишечника, що може спричинити надмірний ріст *C. difficile*.

Пов'язана з *C. difficile* діарея може проявлятися у легкій формі з водянистими рідкими випорожненнями, але також може прогресувати до тяжкої персистуючої діареї, лейкоцитозу, гарячки, сильних абдомінальних спазмів, появи слизу та/або крові у випорожненнях. У

випадках псевдомембранозного коліту легкого ступеня зазвичай достатньо припинити прийом препарату. При псевдомембранозному коліті середнього та важкого ступеня слід проводити лікування із введенням розчинів, електролітів, білків та призначенням антибактеріальних засобів, ефективних проти *C. difficile* при коліті.

Одразу після встановлення первинного діагнозу псевдомембранозного коліту 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. Під час лікування не можна призначати препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

У разі відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Можливість CDAD слід розглядати в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків виникла діарея. Необхідно враховувати, що CDAD може виникати протягом 2 місяців після закінчення лікування антибактеріальними засобами. Розвиток коліту найбільш імовірний при тяжких захворюваннях у пацієнтів літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів. Якщо лінкоміцин застосовують таким пацієнтам, слід уважно стежити за змінами частоти випорожнень.

Штами *C. difficile*, що продукують надлишок токсинів, підвищують захворюваність та летальність, оскільки такі інфекції можуть бути резистентними до антибактеріальної терапії і часто потребують колектомії.

Лінкоміцин слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями травного тракту, особливо з колітом в анамнезі.

Застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, зокрема грибків, та розвитку суперінфекції, що потребує відповідних заходів з огляду на конкретну клінічну ситуацію. Якщо лікування лінкоміцином потребують пацієнти з уже наявними грибковими інфекціями, необхідно одночасно проводити протигрибкову терапію.

Повідомлялося про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз та мультиформна еритема, у пацієнтів, які отримували терапію лінкоміцином. Якщо виникає анафілактична реакція або серйозна шкірна реакція, застосування препарату слід припинити і розпочати відповідне лікування. Серйозні анафілактоїдні реакції потребують невідкладного інтенсивного лікування із застосуванням адреналіну, кисневої терапії та внутрішньовенного введення стероїдів. При наявності показань слід також відновити прохідність дихальних шляхів, якщо необхідно – шляхом інтубації.

Недостатність лінкоміцину для застосування при менінгіті.

Незважаючи на те, що лінкоміцин проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, його рівень в цереброспінальній рідині може бути недостатнім для лікування менінгітів. Тому препарат не можна призначати в таких випадках.

В окремих випадках септицемія та/або ендокардит, спричинені чутливими мікроорганізмами, добре піддаються терапії лінкоміцином. Однак при цих захворюваннях перевагу віддають застосуванню бактерицидних препаратів.

Лінкоміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки/нирок, що супроводжуються серйозними порушеннями метаболізму. Для таких пацієнтів необхідно змінювати дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а при терапії високими дозами слід здійснювати моніторинг рівня лінкоміцину у сироватці крові, оскільки період напіввиведення препарату у цих категорій пацієнтів може подовжуватися у 2-3 рази.

При тривалій антибіотикотерапії лінкоміцином слід контролювати функцію печінки та нирок, а також формулу крові.

Лінкоміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з бронхіальною астмою та іншими суттєвими проявами алергії в анамнезі.

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.

Через наявність барвника жовтий захід FCF (E 110) у складі препарату його застосування може спричиняти алергічні реакції, у тому числі бронхіальну астму. Ризик алергії вищий у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У людини лінкоміцин проникає через гематоплацентарний бар'єр і визначається у сироватці пуповинної крові на рівні 25 % від рівня у сироватці крові матері. Не спостерігається значного накопичення препарату в амніотичній рідині. Безпека застосування лінкоміцину для вагітних не встановлена. У 302 дітей, народжених жінками, які отримували лікування лінкоміцином на різних термінах вагітності, не спостерігали зростання частоти вроджених аномалій або 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 проникає у грудне молоко в концентрації від 0,5 до 2,4 мкг/мл, тому, з огляду на можливість 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.

Впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не відзначалося, але повідомлялося про 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. Капсули слід 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 з нормальною функцією нирок/печінки.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі не застосовувати дітям віком до 6 років.

Передозування.

Симптоми: можливі розлади з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи біль у животі, нудоту, блювання, діарею.

Лікування: необхідно викликати блювання або, за наявності показань, промити шлунок, проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Специфічного антидоту немає. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні.

Побічні реакції.

· *Травний тракт:* нудота, блювання, дискомфорт/біль у ділянці живота, глосит, стоматит, печія, езофагіт/езофагеальні виразки, персистуюча діарея, антибіотик-асоційований коліт, у т.ч. псевдомембранозний коліт, що може виникати під час та через 2-3 тижні після лікування антибіотиками (див. розділ «Особливості застосування»).

· *Імунна система:* реакції гіперчутливості, в т.ч. ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба, анафілаксія, наприклад, анафілактичний шок; деякі з них розвивались у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніциліну.

· *Кров та лімфатична система:* нейтропенія, лейкопенія, еозинофілія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія/тромбоцитопенічна пурпура; поодинокі випадки апластичної анемії і

панцитопенії, у яких неможливо виключити роль лінкоміцину як причинного фактора.

- *Шкіра та слизові оболонки*: висипання, в т.ч. макулопапульозні, гіперемія шкіри, кропив'янка, свербіж, вагініт. У поодиноких випадках – мультиформна еритема, що іноді нагадувала синдром Стівенса-Джонсона та була пов'язана з введенням лінкоміцину, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний та везикуло-бульозний дерматити, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»).
- *Гепатобіліарна система*: зміна показників функціональних печінкових тестів (включаючи підвищення рівня трансаміназ), жовтяниця.
- *Сечовидільна система*: у поодиноких випадках – порушення функції нирок, про що свідчили азотемія, олігурія та/або протеїнурія, хоча прямого зв'язку між лінкоміцином та пошкодженням нирок не встановлено.
- *Ефекти, зумовлені біологічною дією*: при тривалому застосуванні у високих дозах можливий розвиток суперінфекції, у тому числі грибкової (наприклад, моніліальні інфекції).
- *Інше*: дисгевзія, свербіж у ділянці ануса, шум у вухах, слабкість, запаморочення, поліартрити.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.