

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

LINKOSOL 600 mg *lincomycin* раствор за инјектирање

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- LINKOSOL 600 mg раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја ампула од 2 ml содржи линкомицин хидрохлорид еквивалентно 600 mg линкомицин.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Стерилен, бистар раствор за инјектирање.



4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

LINKOSOL е индициран за:

- лекувањето на сериозни инфекции предизвикани од чувствителни соеви на G+ организми (стафилококи, вклучително и пеницилиназа-продуцирачки, стрептококи и пневмококи), кога пациентите се нетолерантни на или микроорганизмот е резистентен на други соодветни антибиотици. Неговата употреба треба да биде резервирана за пациенти кои се алергични на пеницилини и други пациенти кај кои според процената на докторот, употребата на пеницилин е несоодветна. Поради ризикот од појава на дијареја предизвикана од *Clostridium difficile* (CDAD), како што е опишано во делот Мерки на претпазливост и предупредувања, пред селектирањето на линкомицин, докторот треба да ја земе во предвид природата на инфекцијата и соодветноста на другите алтернативи.
- третман на остеомиелитис, кога предизвикувачот е докажано чувствителен на овој антибиотик.

За да се намали развојот на бактерии резистентни на лекови и за да се одржи ефикасноста на LINKOSOL и другите антибактериски лекови, LINKOSOL треба да се користи само за третман или превенција на инфекции за кои е потврдено или е многу веројатно дека се предизвикани од осетливи бактерии. Кога се достапни податоци во однос на културата и осетливоста, тие треба да се земат во предвид при изборот или модификацијата на антибактериската терапија. Во отсуство на вакви податоци, локалните епидемиолошки податоци за осетливоста може да придонесат за емпирискиот избор на терапијата.

Индицираните хируршки процедури треба да се спроведуваат заедно со антибактериска терапија.

Лекот може да се администрира заедно со други антимикробни лекови, кога тоа е индицирано.

Линкомицин не е индициран за третман на минорни бактериски инфекции или вирусни инфекции.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Ако дојде до појава на значајна дијареа во текот на терапијата, овој антибактериски лек треба да се прекине (видете дел мерки на претпазливост и предупредувања).

Интрамускулно инјектирање

Возрасни

Сериозни инфекции: 600mg (2ml) интрамускулно, на секои 24 часа.

Потешки инфекции: 600mg (2ml) интрамускулно, на секои 12 часа (или почесто) во зависност од тежината на инфекцијата.

Педијатриски пациенти (на возраст од над 1 месец)

Сериозни инфекции: една интрамускулна инјекција од 10 mg/kg на секои 24 часа.

Потешки инфекции: една интрамускулна инјекција од 10 mg/kg на секои 12 часа или почесто.

Интравенска инфузија (видете разредување и брзина на инфузија)

Линомицин не треба да се инјектира интравенски, како болус инјекција, туку како интравенска инфузија.

Возрасни

Интравенската доза ќе зависи од тежината на инфекцијата. За сериозни инфекции се даваат дози од 600mg линкомицин (2ml Linkosol) до 1g на секои 8 до 12 часа. За потешки инфекции овие дози може да се зголемат. При витално загрозувачки состојби се давани дневни интравенски дози до 8g, како 4 поделени дози. **Интравенските дози се даваат на база од 1 грам на линкомицин дилуиран во не помалку од 100 ml на соодветен раствор (видете дел 6.2 Инкомпатибилности) и се инфундираат во времетраење не помало од еден час.**

Доза	Волумен на разредувач	Времетраење
600 mg	100 ml	1 h
1 g	100 ml	1 h
2 g	200 ml	2 h
3 g	300 ml	3 h
4 g	400 ml	4 h

Овие дози можат да се повторат онолку често колку што ќе биде потребно, сè до границите на максималната препорачана дневна доза од 8g линкомицин.

Забелешка: можна е појава на тешки кардиопулмонални реакции при примената на лекот во концентрации и брзина на инфузијата поголеми од препорачаната.



Педијатриски пациенти (на возраст од над 1 месец)

10 до 20 mg/kg/ден, зависно од тежината на инфекцијата, се дава како инфузија поделена во дози, како што е наведено во делот за разредување и брзина на инфузијата за возрасните.

Ако инфекцијата е предивикана од бета-хемолитични стрептококи, се препорачува третманот да трае барем 10 дена, за да се намали можноста за последователна појава на ревматска треска или гломерулонефритис.

Дозирање кај лица со намалена бубрежна функција

Кај лица со тешки нарушувања на функцијата на бубрезите, соодветната доза изнесува 25 до 30% од препорачаната доза за пациентите со нормална бубрежна функција.

Дозирање кај лица со намалена хепатална функција

Пациентите со тешки хепатални оштетувања треба внимателно да се дозираат, а серумските концентрации треба да се мониторираат во текот на високо-дозажната терапија.

Педијатриска популација

LINKOSOL содржи бензил алкохол. За бензил алкохолот е покажано дека е асоциран со појава на фатален Gasping синдром кај прематурните новороденчиња (Видете дел 4.4). Безбедноста и ефикасноста кај педијатриските пациенти на возраст под 1 месец не е утврдена.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

LINKOSOL (линкомицин) е контраиндициран кај:

- пациенти кои се пречувствителни на лекот, кон линкомицин или било кој од ексципиентите (видете го делот 6.1)
- пациенти кои се пречувствителни на клиндамицин
- пациенти со пре-егзистирачки моноилијални инфекции (или истовремено да се примени антимонолијазен третман)
- новороденчиња.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпазливост и ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Општо

Линкомицин не треба да се инјектира интравенски неразреден како болус, туку треба да се даде како инфузија во тек на најмалку 60 минути, како што е пропишано во делот 4.2. Пријавени се случаи на кардиопулмонарен арест кога големи дози (над 4g) биле давани брзо, без претходна дилуција, за третман на тежок ендокардитис. Овие реакции не се појавуваат кога лекот е дилуиран според препораката.

Линкомицин не се препорачува за употреба кај менингитис, бидејќи иако дифундира во цереброспиналната течност, концентрациите на линкомицин во цереброспиналната течност може да бидат несоодветни за третман на менингитис.

Ефикасноста на линкомицин во профилакса на ревматска треска не е утврдена.

Гастроинтестинален систем

Прегледот на досегашните искуства сугерира дека подгрупата на постари пациенти кои имаат пропратна тешка болест, полошо ја поднесуваат дијареата. Кога LINKOSOL е индициран кај овие пациенти, тие треба внимателно да се мониторираат за промени на цревната фреквенција.

LINKOSOL треба со претпазливост да се пропишува кај лица со историја на гастроинтестинално заболување, особено со колитис.

Дијареја предизвикана од *Clostridium difficile* (CDAD)

Дијареја предизвикана од *Clostridium difficile* (CDAD) е пријавена при употреба на скоро сите антибиотици, вклучувајќи го и линкомицинот и може да биде од умерена дијареја до фатален колитис. На CDAD мора да се сомнева кај сите пациенти со дијареја или симптоми на колитис, псевдомембранозен колитис, токсичен мегаколон или перфорација на колон по употребата на антибиотици. CDAD може да се јави во тек на лекувањето или дури по два месеца по администрацијата.

Третманот со антибиотици влијае на нормалната флора на колонот, доведувајќи до прекумерен раст на *C. difficile*. *C. difficile* продуцира токсини А и В кои можат да придонесат за развојот на CDAD. CDAD предизвикува зголемен морбидитет и морталитет, бидејќи овие инфекции можат да бидат рефрактерни на антибиотска терапија.

Ако CDAD е суспектен или потврден, мора да се спроведат соодветни терапевтски мерки. При поблага форма, обично е доволно прекинување на употребата на антибактериски лекови кои не делуваат директно на *C. Difficile*. При средни до потешки случаи треба да се започне со соодветен третман со течности и електролити, суплементација на протеини, антибактериски третман со лек за кој е клинички докажано дека е активен против *C. difficile*. Во одредени тешки случаи, потребна е хируршка евалуација и интервенција, ако е клинички индицирано.

Хиперсензитивност / имун систем

Тешки хиперсензитивни реакции, вклучувајќи анафилактички реакции и тешки кожни несакани реакции (SCAR), како што се Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) и мултиформен еритем (EM) се пријавени кај пациенти кои примале терапија со линкомицин. Ако дојде до појава на анафилактичка реакција или тешка кожна реакција, треба да се прекине употребата на LINKOSOL и да се примени соодветна терапија. LINKOSOL треба со претпазливост да се користи кај пациенти со историја на астма или значајни алергии.

Некои инфекции може да налагаат инцизија или дренажа или други хируршки процедури како додаток на антибактериската терапија.

Хепар/жолчни патишта/панкреас/бубрези

Серумскиот полуживот на линкомицин може да биде продолжен кај пациентите со нарушена ренална и хепатална функција. Треба да се земе во предвид редукција на фреквенцијата. Кај пациентите со оштетувања на црниот дроб, серумскиот полуживот може да биде за двапати продолжен во споредба со пациентите со нормална хепатална функција. Овие пациенти треба внимателно да се дозираат, а серумските концентрации треба да се мониторираат во текот на високо-дозажната терапија (видете дел 4.2).

Чувствителност/резистентност

Употребата на LINKOSOL може да резултира со прекумерен раст на неосетливи микроорганизми-особено габи. Ако дојде до појава на суперинфекција, треба да се превземат соодветни мерки, како што налага клиничката состојба. Кога кај пациентите со претходно постоечка инфекција со монилија е потребна терапија со LINKOSOL, треба да се спроведе истовремено и антимионилијазен третман.

Ендокрин систем и метаболизам

Со оглед дека не се достапни податоци за примена кај пациенти со пре-егзистирачко ендокрино или метаболно заболување, не се препорачува употреба кај овие пациенти, освен ако тоа е индицирано поради специјални клинички околности.

Токсичност на бензил алкохол кај педијатриски пациенти (Gasping синдром)

LINKOSOL содржи 18.9 mg бензил алкохол во 1 ампула како конзерванс.

Конзервансот бензил алкохол бил асоциран со сериозни несакани настани, вклучувајќи “Gasping syndrome” (може да предизвика мултипла органска дисфункција, нарушувања на респираторниот систем, тешка метаболна ацидоза) и смрт кај прематурни новороденчиња. Иако при нормални терапевски дози од овој лек се ослободуваат помали количини на бензил алкохол од оние регистрирани при јавување на “Gasping syndrome”, сепак не се одредени минималните количини на бензил алкохол со кои може да се јави токсичност. Ризикот од токсичноста на бензил алкохол зависи од количината на администрираниот лек и од хепаталниот капацитет за детоксикација. Прематурните новороденчиња и новороденчињата со мала родилна телесна тежина се со поголем ризик од развој на токсичност.

Општо, безбедноста и ефективноста кај предидјатриски пациенти на возраст помалку од 1 месец не е воспоставена.

Лабораториски тестови

Во текот на продолжена терапија со LINKOSOL, треба периодично да се спроведува контрола на хепаталната и реналната функција, како и на бројот на крвните клетки. При клиничките испитувања, пријавени се неколку случаи на неутропенија и/или леукопенија. Не се пријавени случаи на иреверзибилна токсичност на хематопоезискиот систем.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Истовремена употреба со еритромицин може да предизвика антагонизам и не треба да се употребуваат, бидејќи тие имаат поголем афинитет кон 50S рибозомалната субединица отколку линкомицинот и со тоа го спречуваат дејството на линкомицинот на бактериите.

Линкомицинот може да го потенцира неуромускулното блокирачко дејство ако се администрира истовремено со неуромускулни блокирачки агенси. Поради тоа, линкомицин треба со претпазливост да се користи кај пациентите кои ги примаат овие лекови.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Постојат лимитирани податоци за употребата на линкомицин за време на бременост. Затоа, LINKOSOL треба да се употребува за време на бременост само ако јасно се утврди предноста за мајката напроти потенцијалниот ризик за фетусот. Линкомицинот ја минува плацентата и достигнува концентрации во кордијалниот крвоток 25% од серумските концентрации кај мајката. Нема значителна концентрација во амнионската течност.

Бензил алкохол, состојка во лекот, исто така ја минува плацентата.

Линкомицин се екскретира во мајчиното млеко во концентрации од 0.5 до 2.4 mcg/ml. Употребата за време на бременост и доење треба да биде внимателно проценета.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Нема информации кои сугерираат дека линкомицинот значително влијае на менталната и/или психичката способност за возење и употреба на машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се класифицирани според MedDRA класификацијата по органски системи. Пријавени се следните несакани дејства по употреба на линкомицин:

Гастроинтестинални нарушувања

Дијареа, гадење, повраќање, езофагитис, глоситис, стоматитис, абдоминална болка и абдоминални грчеви, анален пруритус.

Псевдомембранозен колитис, колитис од *Clostridium difficile* и состојби поврзани со *Clostridium difficile*, дава синдром со спектар на симптоми како: водена до тешка дијареа, треска, абдоминални грчеви и леукоцитоза. Можно е и појава на крв и слуз со резултирачки перитонитис, шок и токсичен мегаколон ако антибиотикот не се прекине.

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, булозен дерматитис, ексфолијативен дерматитис, мултиформен еритем (видете дел 4.4), исип, уртикарија, пруритус, вагинитис.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Панцитопенија и апластична анемија – пријавени ретко. Неутропенија, агранулоцитоза, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенична пурпура.

Имунолошки нарушувања

Анафилактичка реакција, вклучувајќи ангиоедем, серумски пореметувања. Некои се јавуваат кај пациенти сензитивни на пеницилин.

Хепатобилијарни нарушувања

Жолтица, абнормалности во тестовите за испитување на функцијата на хепарот, покачени трансаминази.

Срцеви нарушувања

Кардиопулмонарен застој и хипотензија (може да се јават после брза интравенозна администрација на линкомицин).

Васкуларни нарушувања

Хипотензија, тромбофлебитис (пријавен по интравенска инјекција).

Нарушувања на увото и лабиринтот

Вертиго, тинитус.

Нарушувања на нервниот систем

Главоболка, вртоглавица, сомноленција.

Општи нарушувања и состојба на местото на администрација

Стерилен апсцес, индурација, болка, иритација (сите овие ефекти се пријавени по интрамускулна инјекција). Тромбофлебитис, кој се јавува при интравенска инјекција, може да се избегне со примена на длабока интрамускулна инјекција.



Пријавување на несакани дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Предозирањето може да предизвика примарно гадење и повраќање, абдоминална болка и дијареа, а многу ретко, оштетување на хепарот и бубрезите. Се препорачува намалување на дозите или прекин на третманот. Линкомицинот не се отстранува со хемодијализа и перитонеална дијализа.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Пиранозидни антибиотици (линкозамиди), линкомицин

АТС класификација: J01FF02



Линкомицинот е антибиотик кој делува на грам позитивни аеробни и анаеробни бактерии вклучувајќи ги *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae pyogenes*. Ин витро е докажана активност, но клиничкото значење не е докажано против: грам позитивни аероби: *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. Viridans*; анаероби: *Clostridium tetani*, *C. perfringens*.

Механизам на дејство: Линкомицинот ја инхибира бактериската синтеза на протеини со врзување за 50S субединицата на рибозомите.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

По интрамускулна администрација на 600mg линкомицин, максималните серумски нивоа на линкомицин (11.6 mcg/ml) се постигнуваат за 60 минути и се одржуваат во терапевтски нивоа 17-20 часа за повеќето чувствителни грам-позитивни микроорганизми.

По двочасовна интравенска инфузија на 600mg линкомицин, максималните серумски нивоа на линкомицин (15.9 mcg/ml) се постигнуваат за 30 минути и се одржуваат во терапевтски нивоа 14 часа за повеќето чувствителни грам-позитивни микроорганизми.

Дистрибуција

Линкомицинот се дистрибуира во телесните ткива и течности слично на пеницилинот. Концентрациите на линкомицин во кожата, адипозното ткиво и 'рскавицата биле пријавени дека се 47%, 26% и 22%, соодветно, од соодветните серумски концентрации кои биле пријавени.

При остеомиелитис, концентрации на линкомицин во ткивото од 55% од соодветните серумски концентрации биле постигнати. Линкомицинот слабо дифундира во невоспалените менинги и концентрациите во цереброспиналната течност се само минимални, кога менингите се воспалени концентрации во цереброспиралната течност од 40% од соодветните серумски концентрации биле пријавени.

Линкомицинот лесно минува низ плацентата; концентрациите на линкомицин во крвта на врвката и амниотската течност може да бидат 10 до 63% од соодветните серумски концентрации, биле најдени концентрации во мајчиното млеко од 30 до 100% од соодветните серумски концентрации.

Концентрации на линкомицин во бронхијалниот секрет од 8 до 10% од соодветната серумска концентрација биле пријавени.

Концентрациите на линкомицин во плеуралната течност и синовијалната течност може да бидат еднакви на серумските концентрации.

Волуменот на дистрибуција на линкомицин се движи од 22.9 до 38 литри. Тој може да биде зависен од фракцијата врзана за протеин или заситеноста на врзување за серумските протеини.

Биотрансформација

Линкомицин се метаболизира во хепарот.

Елиминација

Биолошкиот полуживот на линкомицин е 5 часа кај пациенти со нормална бубрежна функција. Кај пациенти со сериозно оштетување на бубрезите, полуживотот на линкомицин се зголемува. Кај пациенти со оштетување на хепарот, полуживотот на линкомицин може да биде продолжен двојно. Хемодијализата и перитонеалната дијализа не го отстрануваат значително линкомицинот.

Фракцијата на линкомицин врзана за плазматските протеини е зависна од плазматската концентрација на лекот и се движи од 28 до 86%, намалувајќи се со покачувањето на плазматската концентрација. Голем дел од линкомицинот е врзан за алфа-1 кисел гликопротеин.

Линкомицинот делумно се екскретира преку бубрезите. Бубрежниот клиренс на линкомицин е 43 мл/мин. Бубрежната екскреција на линкомицин варира зависно од начинот на администрација. По интрамускулна или интравенозна доза, 24 часовната уринарна екскреција е 10.5 до 30.4%.

По парентерална администрација приближно 4 до 14% од линкомицинот се екскретира во фецесот веројатно поради билијарната или интестиналната екскреција.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Испитувањата не покажале посебни ризици за луѓето. Ова се должи на податоците од фармаколошките испитувања за безбедноста, токсичност на повторени дози, репродуктивна токсичност и токсичност при развој.

Не се достапни информации кои се однесуваат на генотоксичноста и карциногениот потенцијал.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Бензил алкохол 18.9 mg/ампула (2 ml)

Вода за инјекции q.s. 2 ml.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Линкомицин стерилниот раствор е компатибилен со следните инфузионни раствори во тек на најмалку 24 часа:

- 5% раствор на декстроza
- 10% раствор на декстроza
- 5% раствор на декстроza и 0.9% раствор на натриум хлорид
- 10% раствор на декстроza и 0.9% раствор на натриум хлорид
- Рингеров раствор
- 1/6 M раствор на натрим лактат
- Декстран во физиолошки раствор 6% w/v.

Линкомицин стерилниот раствор е компатибилен со следните раствори кои содржат витамини и антибиотици, при вообичаено употребувани концентрации, во тек на најмалку 24 часа:

- Б-комплекс или Б-комплекс со аскорбинска киселина
- Пеницилин-Г-натриум (потврдено за 4 часа)
- Цефалотин
- Тетрациклин хидрохлорид
- Цефалоридин
- Колистиместат (потврдено за 4 часа)



- Ампицилин
- Метицилин
- Хлорамфеникол
- Полимиксин Б сулфат

Линкомицин е некомпатибилен со новобиоцин, канамицин и фенитоин.

Инкомпатибилноста и времето на стабилност може да зависат од густината и останати фактори.

Напомена: наведената компатибилност/некомпатибилност е одредена физички, не хемиски. Не е спроведена клиничка евалуација на безбедноста и ефикасноста на комбинациите.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 30°C.

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА ПОДАЛЕКУ ОД ДОФАТ НА ПЕЦАЛ



6.4 ПАКУВАЊЕ

Секоја ампула од 2 ml содржи линкомицин хидрохлорид еквивалентно 600 mg линкомицин.

Секоја кутија содржи 1 или 100 ампули.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ и ДИСПОЗИЦИЈА

Неискористениот лек и отпаден материјал треба да се отстранат согласно локалните барања.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

18.08.2015

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2020.