

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NELOREN 300 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji zawiera 300 mg linkomycyny (*Lincomycinum*) w postaci linkomycyny chlorowodoru jednowodnego.

2 ml roztworu (1 ampułka) zawiera 600 mg linkomycyny (*Lincomycinum*) w postaci linkomycyny chlorowodoru jednowodnego.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: alkohol benzylowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór, nie zawierający widocznych nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Linkomycyna wskazana jest w leczeniu ciężkich zakażeń, wywołanych przez wrażliwe szczepy gronkowców (zarówno wytwarzające, jak i nie wytwarzające penicylinazy) oraz paciorkowców (za wyjątkiem szczepów *Enterococcus faecalis* i *E. faecium*), takich jak:

- zakażenia układu oddechowego,
- zakażenia kości i tkanki łącznej,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej (w skojarzeniu z antybiotykiem aktywnym wobec bakterii Gram-ujemnych).

Linkomycynę można również stosować zapobiegawczo w zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej.

W związku z wyodrębnieniem szczepów gronkowców i paciorkowców opornych na linkomycynę, w przypadku stosowania linkomycyny w leczeniu zakażeń wywołanych zwłaszcza przez szczepy *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae* wskazane jest wykonanie antybiogramu.

Należy uwzględnić oficjalne, krajowe wytyczne dotyczące oporności bakterii oraz prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji Neloren można podawać domięśniowo lub dożylnie.

Dawka zależy od ciężkości zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów wywołujących zakażenie. Poniżej podano zalecany schemat dawkowania.

Podanie domięśniowe

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 14 lat)

W umiarkowanych zakażeniach 600 mg linkomycyny co 24 godziny.

W leczeniu ciężkich zakażeń 600 mg linkomycyny co 12 godzin.

Dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 14 lat)

10 mg/kg mc. linkomycyny co 24 godziny. W leczeniu ciężkich zakażeń 10 mg/kg mc. co 12 godzin.

Podanie dożylnie

Przed użyciem zawartość ampułki należy rozpuścić w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy. Odpowiednią dawkę należy podawać przez co najmniej 1 godzinę, a stężenie linkomycyny nie powinno przekraczać 50 mg/kg mc./godzinę. Należy unikać szybszego wlewu oraz podawania dawek większych niż zalecane ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a odnotowano również przypadki zatrzymania krążenia sercowo-płucnego.

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 14 lat)

600 mg linkomycyny we wlewie podawanym 2 lub 3 razy na dobę. W cięższych zakażeniach dawkę można zwiększyć. Maksymalna dawka dobową wynosi 8 g.

Dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 14 lat):

W umiarkowanych zakażeniach od 10 do 20 mg/kg mc. linkomycyny na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (podawanych co 8 lub 12 godzin). W cięższych zakażeniach dawkę można zwiększyć.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania linkomycyny u niemowląt młodszych niż 1 miesiąc.

Pacjenci w podeszłym wieku

Okres półtrwania, objętość dystrybucji, klirens oraz zakres wchłaniania po podaniu chlorowodoru linkomycyny nie zmienia się z wiekiem. Analiza danych z badań klinicznych nie wykazała zwiększenia toksyczności związanego z wiekiem. Z tego względu nie należy dobierać dawki u osób w podeszłym wieku wyłącznie na podstawie ich wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy wydłużyć odstęp między kolejnymi dawkami lub zmniejszyć dawkę produktu. Jeśli klirens kreatyniny wynosi od 10 do 50 ml/min, zalecany okres między dawkami wynosi 12 godzin. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min, dawki leku należy podawać co 24 godziny. Zmniejszona dawka stanowi od 25% do 30% dawki zalecanej dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Stosowania linkomycyny należy unikać u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli zastosowanie linkomycyny u tych pacjentów jest konieczne, wskazane jest zmniejszenie dawki i kontrolowanie stężenia leku w surowicy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na linkomycynę, klindamycynę lub alkohol benzyłowy (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie linkomycyną może się wiązać z ciężkim zapaleniem okrężnicy, mogącym zakończyć się zgonem. Z tego względu linkomycynę należy używać tylko w leczeniu ciężkich zakażeń, w których stosowanie mniej toksycznych antybiotyków nie jest właściwe. Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu obserwowano podczas leczenia niemal każdym z leków przeciwbakteryjnych, w tym również linkomycyną. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów z biegunką, która wystąpiła po podaniu antybiotyku.

Biegunka, zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie jelit mogą pojawić się po kilku dniach od rozpoczęcia stosowania antybiotyku, ale ich wystąpienie obserwowano również po zakończeniu leczenia linkomycyną (patrz również punkt 4.8).

Linkomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą przewodu pokarmowego (zwłaszcza zapaleniem okrężnicy) oraz u pacjentów, u których w przeszłości występowały reakcje alergiczne.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Podczas długotrwałego leczenia linkomycyną należy okresowo kontrolować czynność wątroby i morfologię krwi, zwłaszcza u niemowląt i dzieci.

Należy unikać szybkiego podawania dożylnego produktu leczniczego Neloren, gdyż może to spowodować niedociśnienie tętnicze, omdlenie, komorowe zaburzenia rytmu serca i rzadko zatrzymanie czynności serca.

Jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjenta reakcja nadwrażliwości lub ciężka biegunka, stosowanie linkomycyny należy przerwać.

Linkomycynę, tak jak każdy inny lek stosowany w leczeniu zakażeń, należy stosować wyłącznie w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczep bakteryjny o udowodnionej lub wysoce prawdopodobnej wrażliwości. Przedłużone stosowanie linkomycyny może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii lub drożdżaków, dlatego należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia, wywołanego przez drobnoustroje odporne na linkomycynę.

Podczas stosowania linkomycyny u dzieci konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności oraz częste wykonywanie badań morfologii krwi.

Neloren zawiera alkohol benzylowy (9 mg/ml), dlatego nie należy go podawać wcześniakom ani noworodkom. Alkohol benzylowy może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku z występującymi jednocześnie ciężkimi chorobami mogą gorzej tolerować biegunkę niż młodsze osoby. Z tego względu należy uważnie obserwować, czy u pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących linkomycynę, nie występuje biegunka.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Antybiotyki makrolidowe, klindamycyna i chloramfenikol mogą działać antagonistycznie w stosunku do jednocześnie stosowanej linkomycyny i zmniejszać skuteczność jej działania na bakterie na skutek większego powinowactwa do podjednostki 50S rybosomu.

Linkomycyna może nasilać działanie jednocześnie stosowanych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Ze względu na niezgodność linkomycyny z lekami takimi, jak penicylina benzylowa, ampicylina i niektóre inne leki, można ją mieszać w tej samej strzykawce tylko z produktami leczniczymi o potwierdzonej zgodności.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania linkomycyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach w odniesieniu do wpływu leku na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu, i (lub) przebieg

porodu, i (lub) rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego względu produktu Neloren nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Linkomycyna przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych linkomycyny u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia lub przerwaniu leczenia, biorąc pod uwagę korzyść dla matki i ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak informacji, które wskazywałyby na znaczący wpływ linkomycyny na sprawność psychofizyczną i zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest biegunka, występująca u ponad 10% pacjentów. Ma ona na ogół lekki przebieg i ustępuje po kilku dniach, nawet jeśli leczenie trwa dalej, lub po zakończeniu terapii.

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA

Badania diagnostyczne

Przemijające zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy.

Zaburzenia serca

Komorowe zaburzenia rytmu i zatrzymanie krążenia sercowo-płucnego (może wystąpić po szybkim dożylnym podaniu leku).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Przemijająca leukopenia, neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, agranulocytoza, plamica małopłytkowa, niedokrwistość aplastyczna i pancytopenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, szumy uszne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka (bardzo częste działanie niepożądane, występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów), nudności, wymioty, ból brzucha, kurcze, zapalenie okrężnicy, zaburzenia smaku.

Zapalenie okrężnicy może być związane z zakażeniem *Clostridium difficile* i może występować jako rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (patrz również niżej).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Azotemia, skąpomocz, białkomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Świąd, wysypka grudkowo-plamkowa lub pokrzywka, skórne reakcje nadwrażliwości na światło, złuszczone i pęcherzykowo-pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, który może przypominać zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle mięśni.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej pochwy (może być spowodowane nadkażeniem *Candida*).

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze i omdlenie (mogą wystąpić po szybkim podaniu dożylnym)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rumień, obrzęk, ból, zapalenie żył w miejscu podania dożylnego.

Ból, zapalenie, ropień jałowy w miejscu podania domięśniowego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, choroba surowicza, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby.

W związku ze stosowaniem linkomycyny opisywano występowanie ciężkiej biegunki spowodowanej rzekomobłoniastym zapaleniem jelit. Dane z badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że zapalenie okrężnicy związane z przyjmowaniem antybiotyków może być spowodowane przez oporne na podawany antybiotyk szczepy *Clostridium*, wytwarzające toksyny (zwłaszcza *Clostridium difficile*). Toksyny te są główną przyczyną zapalenia okrężnicy związanego z przyjmowaniem antybiotyków. Choroba charakteryzuje się na ogół ciężką biegunką i skurczami w obrębie jamy brzusznej. Mogą również występować: leukocytoza, gorączka oraz wydalanie śluzu lub krwi. Rozpoznanie opiera się zazwyczaj na objawach klinicznych, ale może być poparte wykazaniem istnienia błon rzekomych w badaniu endoskopowym i następnie potwierdzone hodowlą kultur bakteryjnych *Clostridium difficile* w próbce kału oraz wykryciem toksyn. Łagodne postacie rzekomobłoniastego zapalenia jelit ustępują zazwyczaj po odstawieniu linkomycyny. W przypadku umiarkowanych do ciężkich postaci należy wziąć pod uwagę podanie płynów i elektrolitów, preparatów białkowych i leczenie antybiotykiem klinicznie skutecznym w zapaleniu okrężnicy wywołanym przez *Clostridium difficile* (np. doustnie podaną wankomycyną). Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy może wystąpić w ciągu kilku dni od rozpoczęcia, a niekiedy 3 tygodnie po zakończeniu stosowania linkomycyny. Może trwać od kilku dni do kilku tygodni.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie leku może powodować przede wszystkim nudności i wymioty, a bardzo rzadko uszkodzenie wątroby i nerek. Wskazane jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Linkomycyny nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; makrolidy, linkozamidy i streptograminy; linkozamidy.

Kod ATC: J01FF02

Linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym o działaniu bakteriobójczym. Działa na Gram-dodatnie bakterie tlenowe i beztlenowe, w tym *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* (również szczepy oporne na penicylinę), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, niektóre szczepy *Clostridium* i *Bacteroides fragilis*. Spektrum działania linkomycyny jest zbliżone do spektrum działania antybiotyków makrolidowych.

Linkomycyna hamuje syntezę białek bakteryjnych przez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu i wpływ na proces tworzenia łańcucha peptydowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu domięśniowym 600 mg linkomycyny maksymalne stężenie w osoczu (od 12 do 20 mikrogramów/ml) uzyskuje się w ciągu 30 do 60 minut. Linkomycyna podawana domięśniowo w dawce 600 mg co 8 godzin osiąga stężenie w surowicy od 5,8 do 13,2 mikrogramów/ml.

Po upływie 15 minut od podania dożylnego 600 mg stężenie linkomycyny wynosiło od 10 do 20 mikrogramów/ml.

Stopień wiązania się linkomycyny z białkami osocza zależy od stężenia leku w osoczu i wynosi od 28% do 86%. Wartość ta zmniejsza się wraz ze zwiększeniem stężenia leku w osoczu. Duża część linkomycyny jest wiązana z kwaśną alfa-1-glikoproteina.

Linkomycyna, podobnie jak penicylina, jest rozmieszczana w wielu tkankach i płynach ustrojowych. Stężenie linkomycyny w skórze, tkance tłuszczowej i chrząstkach stanowi, odpowiednio 47%, 26% i 22% stężenia w surowicy.

W zapaleniu szpiku kostnego tkankowe stężenie linkomycyny osiąga 55% stężenia w surowicy.

Linkomycyna nie przenika przez barierę krew-mózg w ilościach skutecznych terapeutycznie. Słabo przenika do opon mózgowych nieobjętych procesem zapalnym, a jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znikome. W przypadku zapalenia opon mózgowych stężenie linkomycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 40% wartości stężenia w surowicy.

Linkomycyna łatwo przenika przez barierę łożyskową. Jej stężenie we krwi pępowinowej i w płynie owodniowym może stanowić od 10% do 63% stężenia w surowicy, w mleku kobiecym od 30% do 100% stężenia w surowicy, a w wydzielinie oskrzeli od 8% do 10% stężenia w surowicy.

Stężenie w płynie opłucnowym i płynie stawowym może odpowiadać stężeniu w surowicy.

Objętość dystrybucji linkomycyny wynosi od 22,9 do 38 litrów i może zależeć od frakcji związanej z białkami osocza oraz od stopnia wysycenia białek wiążących w osoczu.

Biologiczny okres półtrwania linkomycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 5 godzin. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania wydłuża się do 10-13 godzin, a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby do 9 godzin. Hemodializa i dializa otrzewnowa nie usuwają z organizmu znaczących ilości linkomycyny i wydaje się, że nie skracają okresu jej półtrwania.

Linkomycyna jest częściowo usuwana przez nerki. Klirens nerkowy linkomycyny wynosi 43 ml/min.

Wydalanie nerkowe linkomycyny zmienia się w zależności od drogi podania. Po podaniu domięśniowym lub dożylnym w ciągu 24 godzin wydala się w moczu od 10,5 do 30,4% podanej dawki. Po podaniu pozajelitowym około 4 do 14% linkomycyny wydala się z kałem, prawdopodobnie w związku z wydzielaniem do żółci lub jelit.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na niezgodność linkomycyny z lekami takimi, jak penicylina benzylowa, ampicylina i niektóre inne leki, wolno ją mieszać w tej samej strzykawce tylko z produktami leczniczymi o potwierdzonej zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Stabilność przygotowanego roztworu (w różnych płynach infuzyjnych):

Po rozpuszczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy lub 10% roztworze glukozy: 24 godziny w temperaturze pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Neloren pakowany jest w ampułki z bezbarwnego szkła. Jedna ampłka (2 ml roztworu) zawiera 600 mg linkomycyny w postaci linkomycyny chlorowodoru jednowodnego.

Opakowanie zawiera 10 ampulek 2 ml w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1754

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.05.1999/23.08.2001/04.08.2004/10.06.2005/12.11.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO