

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
2014-05-12

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lincocin, 300 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 300 mg linkomycyny (*Lincomycinum*) w postaci chlorowodorku linkomycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylowy (9 mg/ml), jako środek konserwujący.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lincocin jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń spowodowanych przez wrażliwe bakterie beztlenowe, a także zakażeń spowodowanych przez wrażliwe paciorkowce lub gronkowce, gdy zastosowanie innych antybiotyków jest niewłaściwe lub przeciwwskazane lub gdy leczenie innymi antybiotykami jest nieskuteczne:

- zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zachłystowe zapalenie płuc, ropniak opłucnej i ropień płuca;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- zakażenia kości i stawów, w tym zapalenie szpiku kostnego;
- posocznica.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (rzekomobłoniaste zapalenie jelit) należy zawsze rozważyć możliwość podania zamiast linkomycyny antybiotyku z innej grupy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie domięśniowe

Dorośli

- 600 mg co 24 godziny;
- ciężkie zakażenia: 600 mg co 12 godzin (lub częściej) w zależności od nasilenia objawów zakażenia.

Dzieci (w wieku powyżej 1 miesiąca)

- 10 mg/kg mc. na dobę w jednym wstrzyknięciu;
- ciężkie zakażenia: 10 mg/kg mc. na dobę co 12 godzin lub częściej.

Podawanie dożylnie

Nie należy podawać linkomycyny w postaci nierozcieńczonej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Produkt należy stosować w infuzji trwającej co najmniej 60 minut (patrz punkt 4.2 Sposób podawania).

Dorośli

- od 600 mg do 1 g co 8 do 12 godzin;
- ciężkie zakażenia: dawki można zwiększyć;
- w zakażeniach zagrażających życiu można stosować dawki do 8 g na dobę.

Dzieci (w wieku powyżej 1 miesiąca)

W infuzji dożylniej można podawać od 10 do 20 mg/kg mc. na dobę w zależności od nasilenia objawów zakażenia.

Dawkę dobową u dzieci podaje się w dawkach podzielonych.

Sposób podawania

Rozcieńczenia i szybkość podawania

Podstawę obliczania stopnia rozcieńczenia dawek dożylnych stanowi taki roztwór linkomycyny, który zawiera 1 g produktu w co najmniej 100 ml odpowiedniego roztworu (patrz punkt 6.2) i jest przetaczany dożylnie co najmniej przez godzinę.

Dawka	Objętość roztworu	Czas
600 mg	100 ml	1 godz.
1 g	100 ml	1 godz.
2 g	200 ml	2 godz.
3 g	300 ml	3 godz.
4 g	400 ml	4 godz.

Produkt Lincocin można podawać dowolnie często, aż do uzyskania granicy maksymalnej dawki dobowej linkomycyny, wynoszącej 8 g na dobę.

Uwaga

Gdy szybkość dożylnego podawania bądź stężenie linkomycyny były większe niż zalecane, obserwowano ciężkie zaburzenia ze strony układu oddechowego i krążenia.

Czas trwania leczenia

W zakażeniach paciorkowcami beta-hemolizującymi leczenie należy prowadzić co najmniej przez 10 dni.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby okres półtrwania linkomycyny jest wydłużony. W takich przypadkach należy rozważyć zmniejszenie częstotliwości podawania linkomycyny.

Jeśli u pacjenta z ciężką niewydolnością nerek konieczne jest leczenie linkomycyną, właściwa dawka wynosi od 25% do 35% dawki zalecanej pacjentom z prawidłową czynnością nerek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na linkomycynę, klindamycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U wcześniaków lub noworodków (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje z nadwrażliwości występowały u pacjentów nadwrażliwych na penicylinę. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie doraźne z zastosowaniem adrenaliny, tlenu i steroidów w postaci dożylniej. Jeśli to wskazane, należy udrożnić drogi oddechowe, ewentualnie wykonać intubację.

Jeżeli w trakcie leczenia lub w ciągu kilku tygodni od jego zakończenia pojawi się biegunka, zwłaszcza ciężka i uporczywa, należy natychmiast odstawić lek. Biegunka może być bowiem objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Ta choroba, będąca powikłaniem antybiotykoterapii, może mieć przebieg zagrażający życiu. Natychmiast po ustaleniu rozpoznania rzekomobłoniastego zapalenia jelit należy wdrożyć

odpowiednie leczenie (podaje się doustnie metronidazol, a w ciężkich przypadkach – wankomycynę). Nie należy podawać środków hamujących perystaltykę jelit ani innych działających zapierająco. Stwierdzono, że przyczyną rzekomobłoniastego zapalenia jelit są enterotoksyny bakterii *Clostridium difficile*. Rozpoznanie tej choroby opiera się przede wszystkim na objawach klinicznych. Można je potwierdzić endoskopowo, bakteriologicznym badaniem kału oraz wykryciem enterotoksyn. U osób w podeszłym wieku lub osłabionych rzekomobłoniaste zapalenie jelit może mieć ciężki przebieg. Możliwe są nawroty pomimo zastosowania właściwego leczenia.

Należy zachować ostrożność przepisując linkomycynę pacjentom z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza po przebytych zapaleniu jelita grubego.

Ponieważ linkomycyna nie przenika dostatecznie do płynu mózgowo-rdzeniowego, nie należy jej stosować w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Jeżeli leczenie linkomycyną trwa dłużej, należy kontrolować czynność wątroby i nerek.

Stosowanie antybiotyków, w tym linkomycyny, może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów, zwłaszcza drożdżaków.

Nie należy podawać linkomycyny w postaci nierozcieńczonej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Produkt należy stosować w infuzji trwającej co najmniej 60 minut (patrz punkt 4.2).

Linkomycyna ma właściwości blokujące płytkę nerwowo-mięśniową, co może nasilać działanie innych leków o podobnym mechanizmie działania. Linkomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, którym jednocześnie podaje się leki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe.

Linkomycynę należy stosować ostrożnie u chorych z atopią.

Należy zachować ostrożność podając linkomycynę pacjentom z bardzo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, z występującymi jednocześnie zaburzeniami metabolicznymi.

Podczas stosowania dużych dawek leku u tych pacjentów, należy kontrolować stężenie linkomycyny w osoczu, gdyż okres półtrwania leku w osoczu może być 2 do 3 razy dłuższy.

Linkomycyna może wpływać na wyniki badania aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu krwi, powodując ich zawyżenie.

Produkt Lincocin zawiera alkohol benzylowy, jako środek konserwujący. Stosowanie alkoholu benzylowego związane było z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt (tzw. gasping syndrome) oraz przypadkami śmierci w populacji dzieci. Mimo że ilości alkoholu benzylowego dostarczane w przypadku dawek terapeutycznych produktu są znacząco mniejsze niż zgłoszone w związku z „zespołem niewydolności oddechowej u niemowląt”, minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której może wystąpić działanie toksyczne, nie jest znana. Ryzyko wystąpienia działania toksycznego w związku ze stosowaniem alkoholu benzylowego zależy od podawanej ilości oraz zdolności wątroby do usuwania toksyn. U wcześniaków i noworodków z małą masą urodzeniową ryzyko działania toksycznego jest większe. Alkohol benzylowy może działać toksycznie oraz powodować wystąpienie reakcji alergicznych u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano antagonizm *in vitro* między linkomycyną a erytromycyną oraz makrolidami, które mają budowę chemiczną podobną do erytromycyny. Ponieważ może mieć to znaczenie kliniczne, nie należy podawać tych leków razem.

Linkomycyna może nasilać działanie leków blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe.

Wykazano, że drobnoustroje odporne na klindamycynę są również odporne na linkomycynę (oporność krzyżowa).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Alkohol benzylowy może przenikać przez łożysko (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem kobiet ciężarnych; jednakże u potomstwa 302 pacjentek, leczonych linkomycyną w różnych stadiach zaawansowania ciąży, nie stwierdzono – po ponad 7 latach od momentu porodu – jakichkolwiek wad wrodzonych, czy też opóźnień w rozwoju w porównaniu z grupą kontrolną. Linkomycynę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy jest to konieczne.

U ludzi linkomycyna przenika przez łożysko. W osoczu pobranym z pępowiny stwierdzono stężenie o wartości stanowiącej 25% stężenia występującego w osoczu matki. Nie stwierdzono gromadzenia się linkomycyny w płynie owodniowym.

Karmienie piersią

Istnieją doniesienia, że linkomycyna występuje w mleku matki w stężeniach od 0,5 do 2,4 µg/ml. Produktu Lincocin nie należy stosować w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu produktu Lincocin na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania linkomycyny w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności, wymioty, bóle i dyskomfort w jamie brzusznej, dłużej utrzymująca się biegunka (patrz też punkt 4.4.), zapalenie błony śluzowej przełyku
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Neutropenia, leukopenia, agranulocytoza, plamica małopłytkowa, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Świąd, wykwity plamiste, pokrzywka, zapalenie błony śluzowej pochwy oraz pęcherzowe zapalenie skóry
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Żółtaczką, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (zwłaszcza zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej, rumień wielopostaciowy, niekiedy przypominający zespół Stevensa-Johnsona, ciężkie reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia serca</i>	Spadki ciśnienia tętniczego krwi, zatrzymanie krążenia i oddechu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Podrażnienie, stwardnienie i tworzenie się jałowego ropnia, zakrzepowe zapalenie żyły

Podczas podawania pozajelitowego opisywano spadki ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza, gdy lek podawano zbyt szybko. Zbyt szybkie podawanie produktu powodowało w nielicznych przypadkach zatrzymanie krążenia i oddechu (patrz punkt 4.2).

Prawdopodobieństwo odczynów miejscowych można zmniejszyć, podając lek głęboko domięśniowo i unikając pozostawiania przez dłuższy czas cewników w świetle naczyń żylnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka. Nie ma swoistego antidotum. Hemodializa lub dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usuwaniu linkomycyny z osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, linkozamidy
Kod ATC: J01FF02

W zależności od wrażliwości bakterii i stężenia leku, linkomycyna może działać bakteriośójczo lub bakteriostatycznie.

Zakres działania przeciwbakteryjnego linkomycyny *in vitro*

- Drobnoustroje wrażliwe ($MIC \leq 2 \mu g/ml$):
 - beztlenowe bakterie Gram-dodatnie, niewytwarzające zarodników: rodzaj *Actinomyces*, *Propionibacterium* i *Eubacterium*,
 - beztlenowe i mikroaerofilne ziarniaki Gram-dodatnie: rodzaj *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* i paciorkowce mikroaerofilne,
 - tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie: gronkowce, paciorkowce (z wyjątkiem *Streptococcus faecalis*) i pneumokoki.
- Drobnoustroje umiarkowanie wrażliwe (MIC pomiędzy $2 \mu g/ml$ a $4 \mu g/ml$):
 - beztlenowe bakterie Gram-ujemne, niewytwarzające zarodników: rodzaj *Bacteriodes* i *Fusobacterium*,
 - beztlenowe bakterie Gram-dodatnie, wytwarzające zarodniki: rodzaj *Clostridium*.
- Drobnoustroje niewrażliwe lub słabo wrażliwe ($MIC \geq 8 \mu g/ml$):
 - *Streptococcus faecalis*, *Neisseria*, większość szczepów *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* i inne bakterie Gram-ujemne.

In vitro obserwuje się krzyżową oporność typu dysocjacyjnego między klindamycyną i linkomycyną z jednej strony a makrolidami (erytromycyna, oleandomycyna i spiramycyna) z drugiej. Między linkomycyną a klindamycyną istnieje bezwzględna oporność krzyżowa.

W badaniach *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzano, aby drobnoustroje szybko nabywały oporność na Lincocin.

In vitro oporność gronkowców na linkomycynę rozwija się stopniowo.

Badania wskazują, że linkomycyna nie wykazuje działania antygenowego u osób uczulonych na penicyliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu produktu przed posiłkiem, linkomycyna wchłania się w 20%-35%. Po przyjęciu dawki 500 mg maksymalne stężenie leku we krwi uzyskuje się w 2 do 4 godzin i wynosi ono około $3 \mu g/ml$. Wartość ta jest o około 50% mniejsza w przypadku przyjęcia leku podczas posiłku. Uzyskiwane stężenia leku w osoczu przekraczają MIC dla większości drobnoustrojów Gram-dodatnich ($1 \mu g/ml$ - $2 \mu g/ml$) przez okres 6-8 godzin.

Dystrybucja

Dane pośrednie i bezpośrednie wskazują, że przy większych stężeniach linkomycyny jej wiązanie z białkami jest słabsze (wysycanie wiązania z białkami osocza).

We krwi płodowej, płynie otrzewnowym i w płynie z jamy opłucnej można uzyskać stężenia leku sięgające 25%-30% stężenia we krwi, w mleku kobiecym odpowiednio 50%-100%, w tkance kostnej około 40%, a w otaczających tkankach miękkich 75%.

Linkomycyna słabo przenika natomiast do płynu mózgowo-rdzeniowego (1%-18% stężenia we krwi). W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzano stężenia leku rzędu 40% stężenia we krwi.

Eliminacja

Wątroba jest głównym narządem metabolizującym lek i proces ten jest dość intensywny. Okres półtrwania leku wynosi zwykle $5,4 \pm 1$ godzina. Okres ten może jednak ulec wydłużeniu w przypadku zaburzonej czynności wątroby lub nerek. W takiej sytuacji należy rozważyć zmniejszenie dawkowania linkomycyny poprzez rzadsze podawanie pojedynczych dawek.

Po jednorazowym podaniu 500 mg produktu, wydalanie czynnej mikrobiologicznie postaci produktu z moczem waha się w granicach od 1% do 31% podanej dawki (średnio 4%); wydalanie czynnej mikrobiologicznie postaci produktu z kałem sięga około 33%.

Linkomycyna jest wydalana w znacznym stopniu z żółcią, w której stężenia przekraczają około dziesięciokrotnie stężenia we krwi. Hemodializa ani dializa otrzewnowa nie wpływają na zmniejszenie stężenia linkomycyny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na szczurach – z wykorzystaniem linkomycyny podawanej doustnie w dawkach większych niż 1 g/kg mc. (dawka 7,5-krotnie większa niż maksymalna dawka stosowana u ludzi, wynosząca 8 g na dobę) – nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u potomstwa od momentu narodzin aż do zaprzestania karmienia. W badaniu na szczurach, którym podawano 55 razy po 8 g linkomycyny na dobę, nie stwierdzono wpływu produktu na powstawanie wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nowobiocyna, kanamycyna, fenytoina podawane we wspólnym wstrzyknięciu wykazują niezgodność fizyczną z linkomycyną.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 szklana fiolka zawierająca 2 ml roztworu do wstrzykiwań i infuzji (600 mg linkomycyny), zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapsłem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1466

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1977 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2014 -05- 1 9