

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 chlorowodoru linkomycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylowy (9,45 mg/fiolkę), 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.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Lincocin należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie 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.

Podanie 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.

Niezgodności farmaceutyczne

Patrz punkt 6.2.

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.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne oraz ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) oraz rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM) zgłaszano u pacjentów stosujących leczenie linkomycyną. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub ciężkie reakcje skórne (patrz punkt 4.8), należy przerwać stosowanie linkomycyny i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile-associated diarrhea*, CDAD), o przebiegu od łagodnego po zapalenie jelita grubego zakończonego zgonem, zgłaszano w przypadku stosowania prawie wszystkich produktów przeciwbakteryjnych, w tym linkomycyny. Leczenie produktami przeciwbakteryjnymi zmienia prawidłową mikroflorę okrężnicy, co prowadzi do nadmiernej proliferacji *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksyny powodują zwiększoną zachorowalność i śmiertelność, ponieważ zakażenia tymi szczepami mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i wymagać kolektomii. U wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotykoterapii pojawiła się biegunka, należy rozważyć obecność zakażenia *C. difficile*. Konieczne jest staranne zebranie wywiadu, ponieważ CDAD zgłaszano nawet po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych.

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 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. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Stosowanie alkoholu benzylowego związane było z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym zespołu niewydolności oddechowej u noworodków (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

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).

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.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania linkomycyny u kobiet w okresie ciąży; 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 opóźnienia w rozwoju w porównaniu z grupą kontrolną. Linkomycynę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy jest to konieczne.

Karmienie piersią

Donoszono, że linkomycyna występuje w mleku ludzkim w stężeniach od 0,5 do 2,4 µg/ml. Produktu Lincocin nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przeprowadzonych u zwierząt, produkt Lincocin nie wykazywał wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu na płodność u ludzi.

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

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych oraz raportów spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, określone według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W każdej grupie częstości, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia pochwy			Rzekomobloniaste zapalenie jelit, zakażenie bakterią <i>Clostridium difficile</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						Pancytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, leukopenia, plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej
Zaburzenia serca						Zatrzymanie krążenia i oddechu ^a
Zaburzenia naczyniowe						Niedociśnienie ^b , zakrzepowe zapalenie żył ^c
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, nudności, wymioty				Zapalenie błony śluzowej przelyku ^d , dolegliwości w obrębie jamy brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Żółtaczką, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, pokrzywka	Świąd		Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						Jałowy ropień w miejscu podania infuzji ^e , stwardnienie w miejscu podania ^e , ból w miejscu podania ^e , podrażnienie w miejscu podania ^e

- Raportowano rzadkie przypadki po zbyt szybkim podaniu dożylnym.
- Po podaniu pozajelitowym, zwłaszcza po zbyt szybkim.
- Zdarzenie zareportowano po podaniu dożylnym.
- Zdarzenie zareportowano po podaniu doustnym.
- Zdarzenia zareportowano po podaniu domięśniowym.

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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

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 bakteriobójczo lub bakteriostatycznie.

Mechanizm działania:

Linkomycyna jest antybiotykiem wytwarzanym przez *Streptomyces lincolnensis* w procesie fermentacji. Mechanizm działania linkomycyny polega na hamowaniu biosyntezy białek bakteryjnych przez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomów bakteryjnych. W warunkach *in vitro* linkomycyna wywiera przeważnie działanie bakteriostatyczne. Aktywność przeciwbakteryjna linkomycyny wydaje się najlepiej korelować z czasem, w którym stężenie tej substancji czynnej pozostaje powyżej poziomu MIC dla drobnoustroju wywołującego dane zakażenie.

Mechanizm oporności

Linkomycyna wykazuje oporność krzyżową z klindamycyną w pełnym zakresie. Oporność gronkowców i paciorkowców jest najczęściej spowodowana metylacją określonych nukleotydów w 23S RNA wchodzącego w skład podjednostek 50S rybosomów; metylacja ta może determinować oporność krzyżową na makrolidy i streptograminy B (fenotyp MLS_B). Makrolidoodporne izolaty tych drobnoustrojów odporne na makrolidy, należy badać pod kątem indukowalnej oporności na linkomycynę/klindamycynę metodą dwóch krążków (ang. *D-zone test*).

Metodologia określania wrażliwości na linkomycynę w warunkach *in vitro*

Badanie wrażliwości należy przeprowadzać przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych, np. zgodnie z zaleceniami Instytutu Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) lub Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST). W związku z tym, że CLSI ani EUCAST nie ustalili wartości granicznych wrażliwości na linkomycynę, zamiast badania wrażliwości na linkomycynę należy badać wrażliwość na klindamycynę. Oporność na linkozamidy może być indukowalna przez makrolidy w makrolidoodpornych szczepach gronkowców, *Streptococcus pneumoniae* i paciorkowcach beta-hemolizujących. Makrolidoodporne izolaty tych drobnoustrojów należy badać pod kątem indukowalnej oporności na klindamycynę metodą dwóch krążków lub inną standardową metodą.

Kryteria interpretacyjne wyników badań wrażliwości na klindamycynę metodą rozcieńczeń oraz metodą dyfuzyjno-krążkową wg CLSI

Drobnoustrój	Kryteria interpretacyjne wyników badań wrażliwości					
	Minimalne stężenie hamujące (MIC w µg/ml)			Metoda dyfuzyjno-krążkowa (średnica strefy zahamowania w mm)		
	Wrażliwy	Średniowrażliwy	Oporny	Wrażliwy	Średniowrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	1–2	≥ 4	≥ 21	15–20	≤ 14
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , paciorkowce β-hemolizujące i paciorkowce zieleniące	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 19	16–18	≤ 15
Bakterie beztlenowe	≤ 2	4	≥ 8	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Zawartość w krążku – 2 µg.

Kryteria interpretacyjne MIC dla bakterii beztlenowych oparte są na metodzie rozcieńczeń w agarze.

Zarówno stosowana metoda rozcieńczeń, jak i metoda dyfuzyjno-krążkowa powinna zostać zwalidowana przy użyciu szczepów do kontroli jakości (QC) wskazanych przez CLSI. Dopuszczalne wartości graniczne dla badań wrażliwości tych drobnoustrojów na klindamycynę podano w poniższej tabeli.

Zakresy kontroli jakości dla badań wrażliwości na klindamycynę (wg CLSI)

Drobnoustrój	Zakres minimalnego stężenia hamującego (MIC w µg/ml)	Zakres dla metody krążkowo-dyfuzyjnej (średnica strefy zahamowania w mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	Nie dotyczy
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Nie dotyczy	24–30
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	19–25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,5–2	Nie dotyczy
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	2–8	Nie dotyczy
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06–0,25	Nie dotyczy

Kryteria interpretacyjne MIC dla bakterii beztlenowych oparte są na metodzie rozcieńczeń w agarze. ATCC® jest zastrzeżonym znakiem towarowym American Type Culture Collection.

Kryteria interpretacyjne wyników badań wrażliwości na klindamycynę metodą rozcieńczeń oraz metodą dyfuzyjno-krążkową wg EUCAST

Drobnoustrój	Minimalne stężenie hamujące (MIC w µg/ml)		Metoda dyfuzyjno-krążkowa (średnica strefy zahamowania w mm)	
	Wrażliwy	Oporny	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,5	≥ 22	< 19
Paciorkowce grupy A, B, C, G	≤ 0,5	> 0,5	≥ 17	< 17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 0,5	≥ 19	< 19
Paciorkowce zieleniące	≤ 0,5	> 0,5	≥ 19	< 19
Bebtlenowe bakterie Gram-dodatnie (z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>)	≤ 4	--	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bebtlenowe bakterie Gram-ujemne	≤ 4	--	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Zawartość w krążku – 2 µg.

Kryteria interpretacyjne MIC dla bakterii beztlenowych oparte są na metodzie rozcieńczeń w agarze.

Zakresy kontroli jakości dla badań wrażliwości na klindamycynę (wg EUCAST)

Drobnoustrój	Zakres minimalnego stężenia hamującego (MIC w µg/ml)	Zakres dla metody dyfuzyjno-krążkowej (średnica strefy zahamowania w mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23–29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,12	22–28

ATCC® jest zastrzeżonym znakiem towarowym American Type Culture Collection.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Częstość występowania nabytej oporności u poszczególnych gatunków może różnić się w zależności od położenia geograficznego oraz czasu, dlatego zaleca się uzyskanie lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Należy zasięgnąć specjalistycznej porady w przypadku, gdy w danym regionie częstość występowania oporności jest taka, że przydatność tego produktu w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Pomiędzy linkomycyną a klindamycyną występuje oporność krzyżowa. W przypadku metycylinoopornego gronkowca złocistego *Staphylococcus aureus* oraz niektórych gatunków *Clostridium* obserwowano spadek wrażliwości na klindamycynę/linkomycynę wraz z upływem czasu.

Drobnoustroje, które zazwyczaj są wrażliwe na linkomycynę to:

Bakterie względnie tlenowe Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus (wyłącznie szczepy wrażliwe na metycylinę); *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; paciorkowce zieleniące; *Corynebacterium diphtheriae*.

Bakterie beztlenowe i mikroaerofilne:

Clostridium perfringens; *Clostridium tetani*; *Propionibacterium acnes*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg linkomycyny na czczo, średnie stężenie maksymalne tej substancji czynnej w surowicy uzyskuje się w ciągu 2 godzin i wynosi ono 5,3 µg/ml. Podanie linkomycyny bezpośrednio po posiłku zmniejsza jej wchłanianie z przewodu pokarmowego.

Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 600 mg linkomycyny, średnie stężenie maksymalne tej substancji czynnej w surowicy uzyskuje się w ciągu 60 minut i wynosi ono 11,6 µg/ml. W przypadku większości wrażliwych drobnoustrojów Gram-dodatnich stężenie lecznicze utrzymuje się przez 17 do 20 godzin.

W przypadku dwugodzinnego wlewu dożylnego linkomycyny w dawce 600 mg średnie stężenie maksymalne tej substancji czynnej w surowicy wynosi 15,9 µg/ml, a stężenie lecznicze utrzymuje się przez 14 godzin w przypadku większości wrażliwych drobnoustrojów Gram-dodatnich.

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%.

Chociaż linkomycyna wydaje się przenikać do płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. cerebrospinal fluid; CSF), stężenie linkomycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wydaje się niewystarczające do leczenia zapalenia opon mózgowych.

Eliminacja

Okres półtrwania leku wynosi zwykle $5,4 \pm 1$ godzina. Okres ten może jednak być dłuższy u osób z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek. W takiej sytuacji należy rozważyć zmniejszenie dawkowania linkomycyny poprzez rzadsze podawanie pojedynczych dawek.

Po podaniu domięśniowym okres półtrwania wynosi około 5 godzin. Okres półtrwania w surowicy może być dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, okres półtrwania w surowicy może być nawet 2 razy dłuższy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Wątroba jest głównym narządem metabolizującym lek. Badania na poziomie tkanek wskazują, że żółć stanowi ważną drogą wydalania.

Hemodializa ani dializa otrzewnowa nie wpływają na zmniejszenie stężenia linkomycyny w surowicy.

Po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 600 mg linkomycyna wydalana jest wraz z moczem w 1,8% do 24,8% (średnia: 10,3%). W przypadku dwugodzinnego wlewu dożylnego linkomycyny w dawce 600 mg linkomycyna wydalana jest wraz z moczem w 4,9% do 23,3% (średnia: 15,1%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z konwencjonalnych badań toksyczności po wielokrotnym podaniu, badań genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Kiedy ciężarnym samicom szczura podawano w okresie organogenezy dawki przekraczające 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD), nie stwierdzano toksycznego wpływu na rozwój. Po podaniu szczurom linkomycyny w dawce wynoszącej 1,2 x MRHD nie zaobserwowano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylový
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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 kapslem 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
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

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

05.10.2018