

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

16.06.11 № 360

Ресстраційне посвідчення

№ UA /4582 /01/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування препарату  
**ЛІНКОМІЦИН-ДАРНИЦЯ**  
(LINCOSYDIN-DARNITSA)

**Склад:**

діюча речовина: lincosycin;

1 мл містить лінкоміцину гідрохлориду у перерахуванні на безводний лінкоміцин 300 мг;  
допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Лінкозаміди. Код АТС J01F F02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми грампозитивних аеробних або анаеробних бактерій:

- ЛОР-органів, включаючи тонзиліт, фарингіт, середній отит, синусит, мастоїдит; скарлатини, а також як допоміжна терапія при дифтерії;
- дихальних шляхів, включаючи гострий і хронічний бронхіт, пневмонію;
- шкіри і м'яких тканин, включаючи панікуліт, фурункульоз, абсцес, імпетиго, вугри, інфекції ран; а також такі захворювання як бешиха, лімфаденіт, пароніхія (панарицій), мастит і гангрена шкіри;
- кісток і суглобів, включаючи остеомієліт і септичний артрит;
- септицемії і ендокардиту;
- бактеріальної дизентерії. Хоча *Shigella* є резистентною до лінкоміцину *in vitro* (мінімальна інгібуєча концентрація приблизно – 200-400 мкг/мл), лінкоміцин є ефективним для лікування дизентерії, оскільки у кишечнику досягаються дуже високі рівні лінкоміцину (приблизно 3000-7000 мкг/г у випорожненнях).

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до компонентів препарату або до кліндаміцину в анамнезі. Вагітність (за винятком випадків, коли це необхідно за життєвими показаннями). Тяжка печінкова і/чи ниркова недостатність. Період годування груддю. Дитячий вік до 1 місяця. Тяжкі грибкові захворювання шкіри, слизової оболонки порожнини рота, піхви. Міастенія. Коліт, пронос нез'ясованого походження.

**ОРИГІНАЛ**

**Спосіб застосування та дози.**

Перед застосуванням препарату необхідно провести шкірну пробу на чутливість до Лінкоміцину-Дарниця.

Дорослі.

*А. Внутрішньом'язові ін'єкції.*

Звичайна доза становить:

1. 600 мг внутрішньом'язово кожні 24 години.
2. Більш тяжкі форми інфекцій: по 600 мг внутрішньом'язово кожні 12 годин (або частіше), що визначається тяжкістю інфекції.

*Б. Внутрішньовенні ін'єкції.*

Звичайна доза становить:

1. Від 600 мг до 1 г кожні 8-12 годин.
2. При більш тяжких інфекціях ці дози можуть бути підвищені.
3. При станах, що становлять загрозу для життя, добова доза для внутрішньовенного введення може становити до 8 г.

Діти (старше 1 місяця).

*А. Внутрішньом'язові ін'єкції.*

- 1) 10 мг/кг/добу у вигляді 1 внутрішньом'язової ін'єкції.
- 2) Більш тяжкі форми інфекцій – 10 мг/кг кожні 12 годин або частіше.

*Б. Внутрішньовенні ін'єкції.*

Від 10 до 20 мг/кг/добу, залежно від тяжкості інфекції, може бути введено кількома дозами відповідно до описаних правил розведення і швидкості інфузії.

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок.* У пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок збільшується період напіввиведення лінкоміцину із сироватки крові, що є підставою для зниження частоти введення лінкоміцину у пацієнтів з порушеною функцією печінки чи нирок. Якщо терапія лінкоміцином необхідна для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок, відповідна доза має становити від 25 до 30 % від дози, рекомендованої для пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Тривалість лікування визначається індивідуально.

*Інфекції, спричинені  $\beta$ -гемолітичним стрептококом.* Лікування має тривати не менше 10 днів.

Розведення і швидкість інфузії.

Доза для введення у формі інфузії розраховується таким чином:

1 г лінкоміцину розводиться не менше, ніж у 100 мл відповідного розчину для розведення (0,9 % розчин натрію хлориду), при цьому тривалість інфузії має бути не менше 1 години.

Таблиця 1.

Доза	Об'єм розчину для розведення	Тривалість інфузії
600 мг	100 мл	1 година
1 г	100 мл	1 година
2 г	200 мл	2 години
3 г	300 мл	3 години
4 г	400 мл	4 години

Зазначені дози можна вводити повторно, частота введення визначається у разі необхідності, при цьому добова доза не має перевищувати максимальну рекомендовану дозу лінкоміцину, що дорівнює 8 г.

*Примітка.* Можуть виникати тяжкі реакції з боку серцево-судинної і дихальної систем, якщо цей препарат вводиться у більш високих, ніж рекомендовано, концентраціях і з більшою швидкістю.

Побічні реакції.

*З боку центральної нервової системи:* головний біль, запаморочення.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, стоматит, нудота, печія, блювання, дискомфорт і біль у ділянці живота і персистуюча діарея, коліт (у т. ч. псевдомембранозний), кандидоз, свербіж у ділянці ануса, зниження апетиту.

*З боку кровотворної системи:* відзначаються випадки нейтропенії, лейкопенії, агранулоцитозу і тромбоцитопенічної пурпури. Є окремі повідомлення про апластичну

анемію і панцитопенію, при яких не можна виключити вплив лінкоміцину як причину побічної реакції.

**Алергічні реакції:** ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба та анафілактичний шок, деякі з них розвивались у хворих з гіперчутливістю до пеніциліну. Рідко були зареєстровані також випадки мультиформної еритеми та схожі на синдром Стівенса-Джонсона, пов'язані з введенням лінкоміцину.

**З боку шкіри і слизових оболонок:** свербіж, шкірний висип (везикульозний, макульозний, розеолезний, дрібноточковий, уртикарний, плямистий), кропив'янка, вагініт, рідко – ексфолюативний і везикуло-бульозний дерматит.

**З боку печінки:** жовтяниця і зміна показників печінкових тестів (особливо підвищення рівня трансаміназ у сироватці) також можуть спостерігатися при терапії лінкоміцином.

**З боку серцево-судинної системи:** повідомляється про епізоди артеріальної гіпотензії після парентерального введення препарату, особливо при надто швидкому введенні. Рідко спостерігалися також епізоди пригнічення серцевої діяльності і функції дихальної системи, тахікардія, запаморочення, астенія, розслаблення скелетної мускулатури аж до кардіопульмонального шоку після надто швидкого внутрішньовенного введення.

**З боку сечостатевої системи:** порушення функції нирок (азотемія, олігурія, протеїнурія), вагініт.

**З боку органів чуття:** шум в ушах, вертиго.

**Місцеві реакції:** при внутрішньом'язових ін'єкціях можливе місцеве подразнення (гіперемія, свербіж), болючість, набряк, утворення затвердіння і стерильного абсцесу. При внутрішньовенному введенні можливе виникнення тромбофлебіту.

Імовірність цих реакцій може бути зведеною до мінімуму при введенні препарату у формі глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій при відмові від використання постійних внутрішньовенних катетерів.

### **Передозування.**

У випадку передозування можливе виникнення вторинних гастроінтестинальних розладів, включаючи біль у животі, нудоту, блювання та діарею. Описані тяжкі реакції з боку серцево-легеневої системи після занадто швидкого внутрішньовенного введення нерозведених високих доз. Такі реакції не виникали, якщо препарат був розведений згідно з рекомендаціями.

**Лікування** передозування можливе за допомогою шлункового лаважу або провокування блювання. Специфічний антидот невідомий.

Гемодіаліз та перитонеальний діаліз неефективні для виведення лінкоміцину з крові.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Препарат не застосовують вагітним за винятком випадків, коли це необхідно за життєвими показаннями.

У дослідженні на щурах при пероральному введенні лінкоміцину в дозі до 1000 мг/кг (що перевищує в 7,5 раза максимальну дозу для людини 8 г/добу) не зареєстровано небажаних впливів на виживання потомства (за період від народження до завершення материнського вигодовування). Також не виявлено тератогенних ефектів у дослідженнях на щурах, яким вводилася доза лінкоміцину, що перевищувала найвищу рекомендовану дозу для людини 8 г/добу більш ніж у 55 разів.

У людини лінкоміцин проникає через плаценту та визначається у сироватці пуповинної крові на рівні 25 % від рівня у сироватці крові матері. Не спостерігалось значного накопичення препарату в амніотичній рідині. Контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводились; однак у дітей 302 пацієнток, які приймали лінкоміцин на різних термінах вагітності, не спостерігалось збільшення частоти вроджених аномалій чи уповільнення розвитку в порівнянні з контрольною групою при спостереженні до семирічного віку. Лінкоміцин слід призначати в період вагітності тільки у разі необхідності.



Лінкоміцин був виявлений у грудному молоці людини в концентрації від 0,5 до 2,4 мкг/мл, тому під час застосування лінкоміцину годування груддю слід тимчасово припинити.

### **Діти.**

Лінкоміцин-Дарниця застосовують дітям віком старше 1 місяця в рекомендованих дозах.

### **Особливості застосування.**

Як і при застосуванні майже всіх антибіотиків, при застосуванні лінкоміцину може розвинути коліт з можливим летальним наслідком. Симптоми коліту можуть варіювати від мізерного водянистого випорожнення до тяжкої тривалої діареї, що супроводжується лейкоцитозом, пропасницею, сильним переймоподібним болем у животі, наявністю крові і слизу в калі, а при прогресуванні цих симптомів може розвинути перитоніт, шок і токсичний мегаколон.

Діагноз пов'язаного з антибіотикотерапією коліту зазвичай ставиться на підставі клінічних симптомів. Діагноз підтверджується даними ендоскопічного дослідження, при якому виявляється псевдомембранозний коліт, а в подальшому може бути підтверджений культуральним дослідженням калу на наявність *Clostridium difficile* з використанням селективних середовищ, а також дослідженням проби калу на наявність токсинів, що виробляються *C. difficile*. Розвиток пов'язаного з антибіотикотерапією коліту відбувається у період лікування або через 2-3 тижні після закінчення лікування антибіотиками. Це ускладнення найбільш імовірно при тяжких захворюваннях у людей літнього віку, а також в ослаблених хворих. Якщо на фоні терапії розвивається нетяжкий коліт, то введення лінкоміцину рекомендується припинити. Рекомендується провести лікування з використанням холестирамінових і холестиполових смол, оскільки *in vitro* ці речовини зв'язують токсини. Холестирамін рекомендується застосовувати по 4 г 3-4 рази на добу, а холестипол – по 5 г 3 рази на добу. Якщо розвивається пов'язаний з антибіотикотерапією коліт, то показано лікування введенням рідини, електролітів і білка. Дослідження також показують, що токсини, які продукуються *Clostridium* (особливо *C. difficile*), є основною прямою причиною коліту, пов'язаного з антибіотикотерапією. Для лікування можна застосовувати бацитрацин внутрішньо по 25 000 МО 4 рази на добу протягом 7-10 днів. Не можна застосовувати лікарські засоби, які спричиняють кишковий стаз. Лінкоміцин слід призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в анамнезі, особливо з колітом.

Хоча встановлено, що лінкоміцин проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, рівень лінкоміцину у спинномозковій рідині може бути недостатнім для лікування менінгіту. Тому даний препарат при лікуванні менінгіту застосовувати не слід.

При проведенні тривалої антибіотикотерапії лінкоміцином слід регулярно проводити дослідження функції печінки і нирок. При застосуванні лінкоміцину можливий надмірний ріст нечутливих до цього антибіотика мікроорганізмів, особливо дріжджів.

Лінкоміцин не слід вводити у вигляді внутрішньовенних болюсних нерозведених ін'єкцій, інфузія має тривати не менше 60 хвилин, як зазначено в розділі «Спосіб застосування та дози». Лінкоміцин слід призначати з обережністю хворим на atopію.

Хворим із тяжкими захворюваннями печінки і/або нирок, що супроводжуються серйозними порушеннями метаболізму, підбір дози треба проводити з обережністю (зменшити разову дозу лінкоміцину на 1/3-1/2 і збільшити інтервал між введеннями), а при терапії високими дозами слід здійснювати моніторинг рівня лінкоміцину в сироватці крові.

Прийом антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих організмів, зокрема дріжджових грибків.

В окремих випадках септицемія і/або ендокардит, спричинені чутливими мікроорганізмами, добре піддаються терапії лінкоміцином. Однак при цих захворюваннях перевага надається застосуванню бактерицидних препаратів.

Щоб запобігти розвитку асептичного некрозу, внутрішньом'язові введення проводять глибоко в м'яз.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.**

В період лікування слід утримуватися від керування автотранспортом і занять потенційно небезпечними видами діяльності, які вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

При одночасному застосуванні з пеніцилінами, цефалоспоринами, хлорамфеніколом або еритроміцином можливий антагонізм антимікробної дії.

При одночасному застосуванні з аміноглікозидами можливий синергізм дії.

При одночасному застосуванні із засобами для інгаляційного наркозу або міорелаксантами периферичної дії та опіоїдними анальгетиками відзначається посилення нервово-м'язової блокади, аж до розвитку апное.

Прийом протидіарейних препаратів знижує ефект лінкоміцину.

Фармацевтично несумісний з канаміцином, ампіциліном, барбітуратами, теофіліном, кальцію глюконатом, гепарином і магнію сульфатом.

Лінкоміцин несумісний в одному шприці або крапельниці з канаміцином або новобіоцином.

### **Фармакологічні властивості.**

#### **Фармакодинаміка.**

Лінкоміцин – антибіотик групи лінкозамідів, продукт життєдіяльності *Streptomyces lincolniensis*. Пригнічує білковий синтез бактерій внаслідок оборотного зв'язування з 50S-субодиницею рибосом, порушує утворення пептидних зв'язків.

Залежно від чутливості мікроорганізмів і концентрації антибіотика, лінкоміцин може виявляти як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію. Спектр активності *in vitro* включає ряд збудників:

чутливі мікроорганізми (мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК)  $\leq 2$  мкг/мл):

анаеробні грампозитивні бактерії, які не утворюють спори, у т.ч. *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, а також *Actinomyces spp.*;

анаеробні і мікроаерофільні грампозитивні коки, у т.ч. *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та мікроаерофільні стрептококи;

аеробні грампозитивні мікроорганізми, у т.ч. *стафілококи*, *стрептококи* (за винятком *S. faecalis*) та пневмококи.

Мікроорганізми з помірною чутливістю (МПК становить 2-4 мкг/мл):

анаеробні грамнегативні бактерії, що не утворюють спори, у т.ч. *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*;

анаеробні грампозитивні бактерії, що утворюють спори, у т.ч. *Clostridium spp.*

Резистентні мікроорганізми або мікроорганізми з низькою чутливістю (МПК  $\geq 8$  мкг/мл), у т.ч. *Streptococcus faecalis*, *Neisseria*, більшість штамів *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* та інші грамнегативні мікроорганізми.

Хоча бактерії роду *Shigella* резистентні *in vitro* до лінкоміцину (МПК приблизно дорівнює 200-400 мкг/мл), лінкоміцин ефективний при цьому захворюванні у зв'язку з тим, що в кишечнику досягається дуже високий рівень лінкоміцину (приблизно 3000-7000 мкг/г випорожнень).

Спостерігалась перехресна резистентність дисоційованого типу *in vitro* між лінкоміцином і кліндаміцином з одного боку і макролідами (еритроміцин, олеандоміцин і спіраміцин) – з іншого боку. Абсолютна перехресна резистентність існує між лінкоміцином і кліндаміцином. В експериментах *in vitro* та *in vivo* не спостерігалось швидкого розвитку резистентності мікроорганізмів до лінкоміцину. У стафілококів резистентність *in vitro* до лінкоміцину або кліндаміцину розвивається повільно, поступово.

### *Фармакокінетика.*

**Всмоктування.** Внутрішньом'язове введення одноразової дози 600 мг дає змогу отримати максимальний рівень у сироватці, що дорівнює 12-20 мкг/мл, через 0,5-1 годину, при цьому концентрація, що піддається визначенню, зберігається протягом 24 годин. При внутрішньовенній інфузії лінкоміцину по 600 мг тривалістю 2 години вдається досягнути максимальної концентрації у сироватці, що дорівнює 20 мкг/мл, протягом 30 хвилин і підтримувати концентрацію, яка дорівнює 1-2 мкг/мл, протягом 14 годин.

**Розподіл.** На підставі прямих і непрямих ознак встановлено, що зв'язування з білками знижується при підвищенні концентрації у сироватці (насичуване зв'язування з білками плазми).

У крові плода, в перитонеальній і плевральній рідині можуть досягатися концентрації, що становлять 25-50 % від рівня у крові, у материнському молоці цей показник становить 50-100 %, у кістковій тканині – близько 40 % і в навколишніх м'яких тканинах – 75 %.

Разом з тим, лінкоміцин повільно проникає у спинномозкову рідину (1-18 % від рівня в крові); при захворюванні менінгітом рівень у лікворі досягає 40 % від рівня у крові.

**Виведення.** Значна частина препарату метаболізується, метаболізм відбувається переважно у печінці. У нормі сироватковий період напівжиття становить  $5,4 \pm 1$  годину. Однак цей період може подовжуватися при порушеннях функції печінки і/або нирок. У зв'язку з цим слід взяти до уваги необхідність зменшення частоти введення лінкоміцину хворим із порушенням функції печінки або нирок.

Після внутрішньом'язового введення 600 мг екскреція бактеріологічно активного препарату в сечу становить 1,8-24,8 % (у середньому – 17,3 %), а у випорожнення – 4-14 %. Після внутрішньовенного введення 600 мг протягом 2 годин екскреція бактеріологічно активного препарату в сечу становить 4,9-30,3 % (у середньому – 13,8 %). Решта препарату виділяється у формі бактеріологічно неактивних метаболітів. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз не впливають на екскрецію лінкоміцину із крові.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина з легким специфічним запахом.

### **Несумісність.**

Препарат фармацевтично несумісний з канаміцином, ампіциліном, барбітуратами, теофіліном, кальцію глюконатом, гепарином і магнію сульфатом.

Лінкоміцин несумісний в одному шприці або крапельниці з канаміцином, новобіоцином або фенітоїном.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

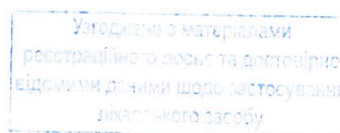
**Упаковка.** По 1 мл або по 2 мл в ампулі; по 10 ампул у коробці; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Дата останнього перегляду.**





УТВЕРЖДЕНО  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
16.06.11 № 360  
Регистрационное удостоверение  
№ UA / 4582 / 01 / 01

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению препарата  
**ЛИНКОМИЦИН-ДАРНИЦА**  
(LINCOMYCIN-DARNITSA)

**Состав:**

*действующее вещество:* lincomycin;

1 мл содержит линкомицина гидрохлорида в пересчете на безводный линкомицин 300 мг;  
*вспомогательные вещества:* динатрия эдетат, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения. Линкозамиды. Код АТС J01F F02.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами грамположительных аэробных или анаэробных бактерий:

- ЛОР-органов, включая тонзиллит, фарингит, средний отит, синусит, мастоидит; скарлатины, а также в качестве вспомогательной терапии при дифтерии;
- дыхательных путей, включая острый и хронический бронхит, пневмонию;
- кожи и мягких тканей, включая паникулит, фурункулез, абсцесс, импетиго, угри, инфекции ран, а также такие заболевания, как рожа, лимфаденит, паронихия (панариций), мастит и гангрена кожи;
- костей и суставов, включая остеомиелит и септический артрит;
- септицемии и эндокардита;
- бактериальной дизентерии. Хотя *Shigella* является резистентной к линкомицину *in vitro* (минимальная ингибирующая концентрация – примерно 200-400 мкг/мл), линкомицин эффективен для лечения дизентерии, поскольку в кишечнике достигаются очень высокие уровни линкомицина (примерно 3000-7000 мкг/г в испражнениях).

**Противопоказания.**

Гиперчувствительность к компонентам препарата или к клиндамицину в анамнезе. Беременность (за исключением случаев, когда это необходимо по жизненным показаниям). Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 1 месяца. Тяжелые грибковые заболевания кожи, слизистой оболочки полости рта, влагалища. Миастения. Колит, понос неясного происхождения.

**Способ применения и дозы.**

Перед применением препарата необходимо провести кожную пробу на чувствительность к Линкомицину-Дарница.

**ОРИГИНАЛ**

Взрослые.

*А. Внутримышечные инъекции.*

Обычная доза составляет:

1. 600 мг внутримышечно каждые 24 часа.
2. Более тяжелые формы инфекций: по 600 мг внутримышечно каждые 12 часов (или чаще), что определяется тяжестью инфекции.

*Б. Внутривенные инъекции.*

Обычная доза составляет:

1. От 600 мг до 1 г каждые 8-12 часов.
2. При более тяжелых инфекциях эти дозы могут быть повышены.
3. При состояниях, представляющих угрозу для жизни, суточная доза для внутривенного введения может составлять до 8 г.

Дети (старше 1 месяца)

*А. Внутримышечные инъекции.*

- 1) 10 мг кг/сутки в виде 1 инъекции.
- 2) Более тяжелые формы инфекций – 10 мг/кг каждые 12 часов или чаще.

*Б. Внутривенные инъекции.*

От 10 до 20 мг/кг/сутки в зависимости от тяжести инфекции может быть введено несколькими дозами в соответствии с описанными правилами разведения и скорости инфузии.

*Дозировка для пациентов с нарушением функции печени или почек.* У пациентов с нарушением функции печени или почек увеличивается период полувыведения линкомицина из сыворотки крови, что является основанием для снижения частоты введения линкомицина у пациентов с нарушенной функцией печени или почек. Если терапия линкомицином необходима для пациентов со значительным нарушением функции почек, соответствующая доза должна составлять от 25 до 30 % от дозы, рекомендованной для пациентов с нормальной функцией почек.

Длительность лечения определяется индивидуально.

*Инфекции, вызванные β-гемолитическим стрептококком.* Лечение должно продолжаться не менее 10 дней.

Разведение и скорость инфузии.

Доза для введения в форме инфузии рассчитывается следующим образом: 1 г линкомицина разводится не менее чем в 100 мл соответствующего раствора для разведения (0,9 % раствор натрия хлорида), при этом продолжительность инфузии должна быть не менее 1 часа.

Таблица 1.

Доза	Объем раствора для разведения	Продолжительность инфузии
600 мг	100 мл	1 час
1 г	100 мл	1 час
2 г	200 мл	2 часа
3 г	300 мл	3 часа
4 г	400 мл	4 часа

Указанные дозы можно вводить повторно, частота введения определяется по необходимости, при этом суточная доза не должна превышать максимальную рекомендованную дозу линкомицина, равную 8 г.

*Примечание.* Могут возникать тяжелые реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, если препарат вводится в более высоких, чем рекомендовано, концентрациях и с большей скоростью.

***Побочные реакции.***

*Со стороны центральной нервной системы:* головная боль, головокружение.



*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* глоссит, стоматит, тошнота, изжога, рвота, дискомфорт и боль в области живота и персистирующая диарея, колит (в т.ч. псевдомембранозный), кандидоз, зуд в области ануса, снижение аппетита.

*Со стороны кровяной системы:* отмечаются случаи нейтропении, лейкопении, агранулоцитоза и тромбоцитопенической пурпуры. Есть отдельные сообщения о апластической анемии и панцитопении, при которых нельзя исключить влияние линкомицина как причину побочной реакции.

*Аллергические реакции:* ангионевротический отек, сывороточная болезнь и анафилактический шок, некоторые из них развивались у больных с гиперчувствительностью к пенициллину. Редко были зарегистрированы также случаи мультиформной эритемы и похожие на синдром Стивенса-Джонсона, связанные с введением линкомицина.

*Со стороны кожи и слизистых оболочек:* зуд, кожная сыпь (везикулезная, макулезная, розеолезная, мелкоочечная, уртикарная, пятнистая), крапивница, вагинит, редко – эксфолиативный и везикуло-буллезный дерматит.

*Со стороны печени:* желтуха и изменение показателей печеночных тестов (особенно повышение уровня трансаминаз в сыворотке) также могут наблюдаться при терапии линкомицином.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сообщается об эпизодах артериальной гипотензии после парентерального введения препарата, особенно при слишком быстром введении. Редко наблюдались также эпизоды угнетения сердечной деятельности и функции дыхательной системы, тахикардия, головокружение, астения, расслабление скелетной мускулатуры, вплоть до кардиопульмонального шока после слишком быстрого введения.

*Со стороны мочеполовой системы:* нарушение функции почек (азотемия, олигурия, протеинурия), вагинит.

*Со стороны органов чувств:* шум в ушах, вертиго.

*Местные реакции:* при внутримышечных инъекциях возможно местное раздражение (гиперемия, зуд), болезненность, отек, образование затвердения и стерильного абсцесса. При внутривенном введении возможно возникновение тромбоза. Вероятность этих реакций может быть сведена к минимуму при введении препарата в форме глубоких внутримышечных инъекций при отказе от использования постоянных внутривенных катетеров.

### **Передозировка.**

В случае передозировки возможно возникновение вторичных гастроинтестинальных расстройств, включая боль в животе, тошноту, рвоту и диарею. Описаны тяжелые реакции со стороны сердечно-легочной системы после слишком быстрого введения не разведенных высоких доз. Такие реакции не возникали, если препарат был разведен согласно рекомендациям.

Лечение передозировки возможно с помощью желудочного лаважа или провоцирование рвоты. Специфический антидот неизвестен.

Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны для вывода линкомицина из крови.

### **Применение в период беременности или кормления грудью.**

Препарат не применяют беременным за исключением случаев, когда это необходимо по жизненным показаниям.

В исследовании на крысах при пероральном введении линкомицина в дозе до 1000 мг/кг (что превышает в 7,5 раза максимальную дозу для человека 8 г/сут) не зарегистрировано нежелательных воздействий на выживание потомства (за период от рождения до завершения материнского вскармливания). Также не выявлено тератогенных эффектов в исследованиях на крысах, которым вводилась доза линкомицина, превышающая высшую рекомендованную дозу для человека 8 г/сутки более чем в 55 раз.

У человека линкомицин проникает через плаценту и определяется в сыворотке пуповинной крови на уровне 25 % от уровня в сыворотке крови матери. Не наблюдалось значительного накопления препарата в амниотической жидкости. Контролируемые исследования у беременных женщин не проводились; однако у детей 302 пациенток, принимавших линкомицин на разных сроках беременности, не наблюдалось увеличения частоты врожденных аномалий или замедления развития по сравнению с контрольной группой при наблюдении до семилетнего возраста. Линкомицин следует назначать в период беременности только в случае необходимости. Линкомицин был обнаружен в грудном молоке человека в концентрации от 0,5 до 2,4 мкг/мл, поэтому при применении линкомицина кормления грудью следует временно прекратить.

### **Дети.**

Линкомицин-Дарница применяют детям старше 1 месяца в рекомендованных дозах.

### **Особенности применения.**

Как и при применении почти всех антибиотиков, при применении линкомицина может развиваться колит с возможным летальным исходом. Симптомы колита могут варьировать от скудного водянистого стула до тяжелой продолжительной диареи, сопровождающейся лейкоцитозом, лихорадкой, сильными схваткообразными болями в животе, наличием крови и слизи в стуле, а при прогрессировании этих симптомов может развиваться перитонит, шок и токсический мегаколон.

Диагноз связанного с антибиотикотерапией колита обычно ставится на основании клинических симптомов. Диагноз подтверждается данными эндоскопического исследования, при котором проявляется псевдомембранозный колит, а в дальнейшем может быть подтвержден культуральным исследованием кала на наличие *Clostridium difficile* с использованием селективных сред, а также исследования пробы кала на наличие токсинов, вырабатываемых *C. difficile*. Развитие связанного с антибиотикотерапией колита происходит в период лечения или через 2-3 недели после окончания лечения антибиотиками.

Это осложнение наиболее вероятно при тяжелых заболеваниях у пожилых людей, а также у ослабленных больных. Если на фоне терапии развивается не тяжелый колит, то введение линкомицина рекомендуется прекратить. Рекомендуется провести лечение с использованием холестираминовых и холестиполовых смол, поскольку *in vitro* эти вещества связывают токсины. Холестирамин рекомендуется применять по 4 г 3-4 раза в сутки, а холестипол – по 5 г 3 раза в сутки. Если развивается колит, связанный с антибиотикотерапией, то показано лечение введением жидкости, электролитов и белка. Исследования также показывают, что токсины, которые продуцируются *Clostridium* (особенно *C. difficile*), является основной прямой причиной колита, связанного с антибиотикотерапией. Для лечения можно применять бацитрацин внутрь по 25 000 МЕ 4 раза в сутки в течение 7-10 дней. Нельзя применять лекарственные средства, которые вызывают кишечный стаз.

Линкомицин следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно с колитом.

Хотя установлено, что линкомицин проникает через гематоэнцефалический барьер, уровень линкомицина в спинномозговой жидкости может быть недостаточным для лечения менингита. Поэтому данный препарат при лечении менингита применять не следует.

При проведении длительной антибиотикотерапии линкомицином следует регулярно проводить исследования функции печени и почек. При применении линкомицина возможен избыточный рост нечувствительных к этому антибиотику микроорганизмов, особенно дрожжей.

Линкомицин не следует вводить в виде внутривенных болюсных не разведенных инъекций, инфузия должна длиться не менее 60 минут, как указано в разделе «Способ

применения и дозы». Линкомицин следует назначать с осторожностью больным атопией. Больным с тяжелыми заболеваниями печени и/или почек, сопровождающимися серьезными нарушениями метаболизма, подбор дозы надо проводить с осторожностью (уменьшить разовую дозу линкомицина на 1/3-1/2 и увеличить интервал между введениями), а при терапии высокими дозами следует осуществлять мониторинг уровня линкомицина в сыворотке крови.

Прием антибактериальных препаратов может приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов, в частности дрожжевых грибов.

В отдельных случаях септицемия и/или эндокардит, вызванные чувствительными микроорганизмами, хорошо поддаются терапии линкомицином. Однако при этих заболеваниях предпочтение отдается применению бактерицидных препаратов.

Чтобы предотвратить развитие асептического некроза, внутримышечные введения проводят глубоко в мышцу.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.**

В период лечения следует воздержаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

При одновременном применении с пенициллинами, цефалоспоридами, хлорамфениколом или эритромицином возможен антагонизм противомикробного действия.

При одновременном применении с аминогликозидами возможен синергизм действия.

При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза или миорелаксантами периферического действия и опиоидными анальгетиками отмечается усиление нервно-мышечной блокады, вплоть до развития апноэ.

Прием противодиарейных препаратов снижает эффект линкомицина.

Фармацевтически несовместим с канамицином, ампициллином, барбитуратами, теофиллином, кальция глюконатом, гепарином и магния сульфатом.

Линкомицин несовместим в одном шприце или капельнице с канамицином или новобиоцином.

#### **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Линкомицин – антибиотик группы линкозамидов, продукт жизнедеятельности *Streptomyces lincolnensis*. Подавляет белковый синтез бактерий вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом, нарушает образование пептидных связей.

В зависимости от чувствительности микроорганизмов и концентрации антибиотика линкомицин может обнаруживать как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Спектр активности *in vitro* включает ряд возбудителей:

чувствительные микроорганизмы (минимальная подавляющая концентрация (МПК)  $\leq 2$  мкг/мл):

анаэробные грамположительные бактерии, не образуют споры, в т.ч. *Propionibacterium spp*, *Eubacterium spp*, а также *Actinomyces spp*;

анаэробные и микроаэрофильные грамположительные кокки, в т.ч. *Peptococcus spp*, *Peptostreptococcus spp* и микроаэрофильные стрептококки;

аэробные грамположительные микроорганизмы, в т.ч. стафилококки, стрептококки (за исключением *S. faecalis*) и пневмококки.

Микроорганизмы с умеренной чувствительностью (МПК составляет 2-4 мкг/мл): анаэробные грамотрицательные бактерии, не образующие споры, в т.ч. *Bacteroides spp*,

*Fusobacterium spp*;



анаэробные грамположительные бактерии, образующие споры, в т.ч. Clostridium spp. Резистентные микроорганизмы или микроорганизмы с низкой чувствительностью (МПК => 8 мкг / мл), в т.ч. Streptococcus faecalis, Neisseria, большинство штаммов Haemophilus influenzae, Pseudomonas и другие грамотрицательные микроорганизмы.

Хотя бактерии рода Shigella резистентные in vitro к линкомицину (МПК приблизительно равна 200-400 мкг/мл), линкомицин эффективен при этом заболевании в связи с тем, что в кишечнике достигается очень высокий уровень линкомицина (приблизительно 3000-7000 мкг/г испражнений).

Наблюдались перекрестная резистентность диссоциированного типа in vitro между линкомицином и клиндамицином с одной стороны и макролидами (эритромицин, олеандомицин и спирамицин) – с другой. Абсолютная перекрестная резистентность существует между линкомицином и клиндамицином. В экспериментах in vitro и in vivo не наблюдалось быстрого развития резистентности микроорганизмов к линкомицину. У стафилококков резистентность in vitro к линкомицину или клиндамицину развивается медленно, постепенно.

#### **Фармакокинетика.**

**Всасывание.** Внутримышечное введение однократной дозы 600 мг позволяет получить максимальный уровень в сыворотке, равный 12-20 мкг/мл, через 0,5-1 час, при этом концентрация, поддающаяся определению, сохраняется в течение 24 часов. При внутривенной инфузии линкомицина по 600 мг продолжительностью 2 часа удается достичь максимальной концентрации в сыворотке, равной 20 мкг/мл в течение 30 минут и поддерживать концентрацию, равную 1-2 мкг/мл, в течение 14 часов.

**Распределение.** На основании прямых и косвенных признаков установлено, что связывание с белками снижается при повышении концентрации в сыворотке (насыщающее связывание с белками плазмы). В крови плода, в перитонеальной и плевральной жидкостях могут достигаться концентрации, составляющие 25-50 % от уровня в крови, в материнском молоке этот показатель составляет 50-100 %, в костной ткани – около 40 % и в окружающих мягких тканях – 75 %.

Вместе с тем, линкомицин медленно проникает в спинномозговую жидкость (1-18 % от уровня в крови), при заболевании менингитом уровень в ликворе достигает 40 % от уровня в крови.

**Выведение.** Значительная часть препарата метаболизируется, метаболизм происходит преимущественно в печени. В норме сывороточный период полувыведения составляет  $5,4 \pm 1$  час. Однако этот период может удлиняться при нарушении функции печени и/или почек. В связи с этим следует учитывать необходимость уменьшения частоты введения линкомицина больным с нарушением функции печени или почек.

После внутримышечного введения 600 мг экскреция бактериологически активного препарата в мочу составляет 1,8-24,8 % (в среднем – 17,3 %), а в стул – 4-14 %. После внутривенного введения 600 мг в течение 2 часов экскреция бактериологически активного препарата в мочу составляет 4,9-30,3 % (в среднем – 13,8 %). Остатки препарата выделяется в форме бактериологически неактивных метаболитов. Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на экскрецию линкомицина из крови.

#### **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость с легким специфическим запахом.

#### **Несовместимость.**

Препарат фармацевтически несовместим с канамицином, ампициллином, барбитуратами, теofilлином, кальция глюконатом, гепарином и магния сульфатом.

Линкомицин несовместим в одном шприце или капельнице с канамицином, новобиоцином или фенитоином.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

**Упаковка.** По 1 мл или по 2 мл в ампуле; по 10 ампул в коробке; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение.** Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Дата последнего пересмотра.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу