

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Neloren® 300 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (1 ampula) vsebuje 300 mg linkomicina v obliki linkomicinijevega klorida monohidrata.

2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (1 ampula) vsebujeta 600 mg linkomicina v obliki linkomicinijevega klorida monohidrata.

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 300 mg linkomicina v obliki linkomicinijevega klorida monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 9 mg benzilalkohola.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje.

Raztopina za injiciranje/infundiranje je brezbarvna do svetlo rumenkasta, bistra raztopina, praktično brez vidnih tujih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Linkomicin je linkozamidni antibiotik s protibakterijskim delovanjem.

Linkomicin se uporablja za zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo na linkomicin občutljivi stafilokoki (tisti, ki proizvajajo penicilinazo, in tisti, ki je ne) in streptokoki (razen *Enterococcus faecalis* in *E. faecium*). Take okužbe so:

- okužbe dihal
- okužbe kosti in veznega tkiva
- okužbe kože in mehkih tkiv
- okužbe v trebuhu (linkomicin dajemo skupaj z antibiotikom, ki deluje na po Gramu negativne mikroorganizme)

Linkomicin lahko dajemo preventivno pri operacijah v trebušni votlini.

Ker so bili izolirani stafilokoki in streptokoki, ki so odporni na linkomicin, je treba preveriti njihovo občutljivost predvsem takrat, ko se linkomicin uporablja za zdravljenje okužb, povzročenih s strani *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pneumoniae*.

Linkomicin v terapevtsko učinkovitih odmerkih ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zato zdravilo ni primerno za zdravljenje meningitisa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Neloren raztopina za injiciranje/infundiranje lahko dajemo intramuskularno ali intravensko.

Odmerjanje

Točen odmerek zdravila Neloren je odvisen od resnosti okužbe in občutljivosti povzročitelja okužbe, zato priporočamo naslednji način odmerjanja:

Intramuskularna uporaba

Odrasli in adolescenti: zmerno hude okužbe 600 mg na vsakih 24 ur, za hujše okužbe na vsakih 12 ur.

Otroci (od 1 meseca do 14 let): 10 mg/kg telesne mase na vsakih 24 ur, za hujše okužbe na vsakih 12 ur.

Intravenska uporaba

Pred uporabo razredčimo vsebino ene ampule (300 mg ali 600 mg) z 250 ml fiziološke raztopine ali glukoze. Primeren odmerek infundiramo v času ene ure; koncentracija linkomicina ne sme biti višja od 50 mg/kg/uro. Hitrim infundiranjem ali odmerkom, višjim kot je priporočeno, se je treba izogibati, ker se lahko pojavijo motnje srčnega ritma, opisani pa so tudi primeri srčnega zastoja.

Odrasli in adolescenti: 600 mg v infuziji dvakrat do trikrat na dan; pri hujših okužbah lahko odmerke zvečamo. Največji dnevni odmerek je 8 g.

Otroci (1 mesec do 14 let): zmerno hude okužbe 10 do 20 mg/kg telesne mase na dan v 2 ali 3 odmerkih ali na vsakih 12 ali 8 ur; pri hujših okužbah lahko odmerke zvečamo.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja z linkomicinom je odvisno od vrste okužbe. V primeru betahemolitične streptokokne okužbe ali v primeru ponovitve okužbe zaradi neustreznega predhodnega zdravljenja, mora zdravljenje trajati najmanj 10 dni, da se zmanjša tveganje za kasnejšo revmatsko vročico, glomerulonefritis ali ponovitev okužbe.

Varnost in učinkovitost linkomicina pri dojenčkih, mlajših od 1 meseca, nista bili dokazani.

- Starejši bolniki

Razpolovni čas, porazdelitveni volumen in očistek ter obseg absorpcije po dajanju linkomicinijevega klorida se ne spreminjajo s starostjo bolnika. Analiza podatkov iz kliničnih študij ni pokazala povečane toksičnosti zaradi staranja, torej odmerjanja ni potrebno prilagajati glede na starost bolnika.

- Okvara ledvic/jeter

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je treba podaljšati čas med posameznimi odmerki ali zmanjšati odmerek. V primeru zmanjšanja odmerkov, damo 25 do 30 % priporočenega odmerka za bolnike z normalnim ledvičnim delovanjem.

Bolnikom s hudo jetrno okvaro linkomicina ne dajemo. Če je to nujno potrebno, znižamo odmerek in spremljamo serumsko vrednost linkomicina.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za linkomicin ali druge sestavine zdravila (glejte poglavje 6.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker so se pri zdravljenju z linkomicinom pojavili posamezni primeri hudega kolitisa, ki se lahko konča fatalno, je linkomicin rezerviran za resne infekcije, pri katerih bi bila uporaba manj toksičnih antibiotikov neprimerna.

O psevdomembranoznem kolitisu so poročali pri skoraj vseh antibiotikih, vključno z linkomicinom. Psevdomembranozni kolitis je lahko blag ali življenjsko nevaren. Nanj se mora pomisliti, kadar se pri bolniku, ki jemlje antibiotik, pojavi driska.

Do pojava driske, kolitisa in psevdomembranoznega kolitisa lahko pride nekaj dni po začetku zdravljenja z antibiotiki, ampak tudi po končanem zdravljenju z linkomicinom (glejte poglavje 4.8).

Linkomicin dajemo previdno bolnikom z boleznijo prebavil (zlasti s kolitisom) in bolnikom z alergijami v anamnezi.

Linkomicin dajemo previdno tudi bolnikom s hudo jetrno ali ledvično okvaro.

Med daljšim zdravljenjem z linkomicinom je treba preverjati delovanje jeter in krvno sliko, predvsem pri dojenčkih in otrocih.

Hitro intravenozno dajanje zdravila Neloren lahko povzroči hipotenzijo, sinkopo, ventrikularne aritmije in redko pride do srčnega zastoja, zato se je takemu dajanju treba izogibati.

Zdravljenje z linkomicinom prekinemo, če se pojavijo znaki preobčutljivosti ali huda driska.

Linkomicin, kot tudi ostala antiinfekcijska zdravila, je treba uporabljati izključno za zdravljenje okužb, za katere je potrjeno ali se močno sumi, da jih povzročajo za linkomicin občutljive bakterije. Podaljšana uporaba linkomicina lahko povzroči preveliko rast neobčutljivih bakterij ali kvasovk, zato je treba pri bolnikih opazovati morebiten razvoj novih okužb (superinfekcij) z organizmi, ki so odporni na linkomicin.

Linkomicin lahko uporabljamo pri otrocih s skrajno previdnostjo in pogostejšim nadzorom krvne slike.

Starejši bolniki s pridruženo hudo boleznijo lahko slabše prenašajo drisko kot mlajše osebe, zato je treba pri starejših bolnikih, ki se zdravijo z linkomicinom, skrbno opazovati morebiten razvoj driske.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Neloren

Zdravilo Neloren vsebuje benzilalkohol. Ne smemo ga dajati nedonošenčkom ali novorojenčkom. Lahko povzroči toksične in anafilaktoidne reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba makrolidov, klindamicina in kloramfenikola z linkomicinom ima antagonističen učinek, ker imajo prvi večjo afiniteto do 50S ribosomske podenote kot linkomicin in izničijo učinek linkomicina na bakterije.

Pri hkratnem dajanju živčnomišičnih blokatorjev se zveča živčnomišična blokada.

Glede na to, da je linkomicin nekompatibilen z zdravili, kot so penicilin G, ampicilin in nekatera druga zdravila, mešamo v isti brizgi le zdravila s preverjeno kompatibilnostjo.

4.6 Uporaba med nosečnostjo in dojenjem

Ustreznih študij glede uporabe linkomicina pri nosečnicah še niso izvedli. Študije na živalih so nezadostne glede učinka na nosečnost, razvoj embrija/fetusa, porodni ali poporodni razvoj otroka. Možnost tveganja pri ljudeh ni znana. Zato naj se Neloren ne uporablja med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Linkomicin se izloča v človeškem mleku. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov s strani linkomicina pri dojenčku se je treba odločiti za prenehanje dojenja ali zdravljenja. Pri tem je treba pretehtati korist za mater in tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in s upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Najbolj pogost neželeni učinek je driska, ki se pojavlja pri več kot 10 % bolnikov. Običajno je blaga in izgine po nekaj dneh, če se z zdravljenjem nadaljuje, ali po prekinitvi zdravljenja.

Infekcijske in parazitske bolezni

Glositis, stomatitis, vaginitis (lahko kot posledica superinfekcije s kandido).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Prehodna levkopenija, nevtropenija, eozinofilija, trombocitopenija, agranulocitoza, trombocitopenična purpura, aplastična anemija in pancitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, serumska bolezen, anafilaktične reakcije.

Bolezni živčevja

Glavobol, omotica, vrtoglavica in zvenenje v ušesih.

Srčne bolezni

Ventrikularna aritmija in srčnopljučni zastoj (možna sta pri prehitrem intravenskem dajanju).

Žilne bolezni

Hipotenzija in sinkopa (možne so pri prehitrem intravenskem dajanju).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Astma.

Bolezni prebavil

Driska (zelo pogost neželeni učinek, ki se pojavi pri več kot enem izmed 10 bolnikov), navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, trebušni krči, kolitis, razjede požiralnika, slab okus v ustih.

Kolitis je lahko povezan z bakterijo *Clostridium difficile* in se lahko kaže kot psevdomembranozni kolitis (glejte spodaj).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Prehodno zvišanje vrednosti jetrnih encimov, zlatenica, hepatitis.

Bolezni kože in podkožja

Srbenje, makulopapularni izpuščaj ali koprivnica, fotosenzibilnost, eksfoliativni in vezikulobulozni dermatitis, multififormni eritem, ki spominja na Stevens-Johnsonov sindrom.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Mialgija.

Bolezni sečil

Azotemija, oligurija in proteinurija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

eritem, otekanje, bolečina in tromboflebitis pri intravenskem dajanju; bolečina, vnetje, sterilni absces pri intramuskularnem dajanju.³

Preiskave

Prehodno zvečane vrednosti jetrnih encimov ali kreatinin-fosfokinaze.

Pri zdravljenju z linkomicinom so poročali o hudi driski, ki se lahko konča s psevdomembranoznim kolitisom. Podatki iz eksperimentalnih študij in kliničnih preizkušanj kažejo, da so razlog za kolitis, povezan z uporabo antibiotikov, klostridiji, ki proizvajajo toksine (predvsem *Clostridium difficile*) in so odporni na uporabljan antibiotik.

Toksin klostridijev je primaren razlog za razvoj kolitisa, povezanega z uporabo antibiotikov. Za bolezen so običajno značilni huda driska in trebušni krči. Bolezen je lahko povezana z levkocitozo, vročico, sluzjo ali krvjo v blatu. Diagnozo postavimo na podlagi kliničnih simptomov. Potrdimo jo lahko s pomočjo endoskopskega prikaza psevdomembrane, dokažemo pa s kulturo *C. difficile* v vzorcu blata in z detekcijo toksina. Blagi primeri psevdomembranoznega kolitisa običajno reagirajo na prenehanje dajanja linkomicina. Pri zmernih do hudih primerih je potrebno bolniku dajati dovolj tekočine in elektrolite, proteinske nadomestke in antibiotike, ki so klinično učinkoviti pri kolitisu, povzročeni s *C. difficile* (npr. peroralni vankomicin).

Psevdomembranozni kolitis se lahko pojavi nekaj dni po začetku zdravljenja, včasih pa 3 tedne po končanem zdravljenju. Traja lahko od nekaj dni do nekaj tednov.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki lahko povzročijo predvsem slabost, bruhanje ter redkeje jetrno ali ledvično okvaro. Odmerke moramo zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. S hemodializo se linkomicin ne odstrani iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina

Piranozidni antibiotiki (linkozamidi), linkomicin.

Oznaka ATC: J01FF02

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Linkomicin je antibiotik, ki deluje na po Gramu pozitivne bakterije, aerobne in anaerobne; deluje na *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus* (tudi na seve, odporne proti penicilinu), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, nekatere seve *Clostridium spp. in Bacteroides fragilis*.

Protibakterijski spekter linkomicina je podoben spektru makrolidov.

Linkomicin zavira sintezo bakterijskih beljakovin tako, da se veže na 50S podenoto ribosoma in najverjetneje prizadene proces na začetku sinteze peptidne verige.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri intramuskularni aplikaciji 600 mg linkomicina nastopi najvišji nivo v serumu (12 do 20 µg/ml) 30 do 60 minut po aplikaciji. Če dajemo linkomicin 600 mg vsakih 8 ur, je nivo linkomicina v serumu v povprečju od 5,8 do 13,2 µg/ml.

Če damo odmerek 600 mg intravensko, dobimo v serumu koncentracijo od 10 do 20 µg/ml čez 15 minut.

Porazdelitev

Vezava linkomicina na plazemske beljakovine je odvisna od njegove koncentracije v serumu. Odstotek vezanega linkomicina variira med 28 do 86 %.

Pri višjih koncentracijah se vezava niža. Večina vezanega linkomicina je vezanega na alfa-1 kisli glikoprotein.

V tkiva in tkivne tekočine prehaja dobro, podobno kot penicilin. Tako dobimo v koži 47 %, v podkožnem tkivu 26 % in v hrustancu 22 % serumskega nivoja linkomicina.

Pri osteomielitisu doseže v tkivu celo 55 % serumske vrednosti. Pri nevnetih možganskih mrenah je prehajanje linkomicina v likvor minimalno, pri vnetju pa doseže v likvorju 40 % serumske vrednosti.

Linkomicin prehaja skozi placento v plod. V umbilikalni veni in v amnionski tekočini zasledimo 10 do 63 % serumskih vrednosti, v materinem mleku pa celo 30 do 100 % vrednosti v serumu.

V bronhialnem izločku so ugotavljali 8 do 10 % serumske koncentracije.

V pleuralni in sinovialni tekočini je koncentracija linkomicina skoraj enaka kot v krvi.

Volumen porazdelitve linkomicina je med 22,9 in 38 litri; delno je verjetno odvisen od količine linkomicina, vezanega na beljakovine, oziroma od nasičenosti vezave.

Presnova in izločanje

Biološka razpolovna doba linkomicina pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo je 5 ur.

Pri bolnikih z močno okvarjeno ledvično funkcijo se razpolovni čas podaljša na 10 do 13 ur.

Prav tako naraste razpolovni čas izločanja pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo – na 9 ur.

Hemodializa in peritonealna dializa ne odstranita pomembnih količin linkomicina iz telesa in ne skrajšata njegovega razpolovnega časa.

Linkomicin se delno izloča skozi ledvici. Ledvični očistek linkomicina je 43 ml/min. Količina skozi ledvice izločenega linkomicina je odvisna od načina aplikacije. Po intramuskularni ali intravenski aplikaciji se po 24 urah izloči 10,5 do 30,4 % danega odmerka.

Približno 4 do 14 % linkomicina se po parenteralni aplikaciji izloči v iztrebke, verjetno zaradi izločanja preko žolča ali črevesne sluznice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti na reprodukcijo in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- benzilalkohol
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Glede na to, da je linkomicin nekompatibilen z zdravili, kot so penicilin G, ampicilin in nekatera druga zdravila, mešamo v isti brizgi le zdravila s preverjeno kompatibilnostjo.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

- Ampule (brezbarvno cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla I po ISO 4802); škatle po 10 ampul z raztopino za injiciranje/infundiranje po 300 mg linkomicina v obliki linkomicinijevega klorida monohidrata.
- Ampule (brezbarvno cevno steklo, skupina hidrolitske odpornosti notranje površine stekla I po ISO 4802); škatle po 10 ampul z raztopino za injiciranje/infundiranje po 600 mg linkomicina v obliki linkomicinijevega klorida monohidrata.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija.

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Neloren 300 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje (10 ampul po 1 ml): 5363-I-758/09

Neloren 300 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje (10 ampul po 2 ml): 5363-I-759/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

30. 6. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 12. 2008