

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİNKOLES 300 mg/ml konsantre çözelti içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 2 mL'lik her ampulde, 600 mg linkomisin baza eşdeğer 680 mg linkomisin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol 18 mg/1 ampul (2 mL)

Enjeksiyonluk su q.s. 2 mL/1 ampul (2 mL)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril çözelti içeren ampul.

Hemen hemen renksiz, kokulu çözelti.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LİNKOLES, linkomisine duyarlı streptokok, pnömokok ve stafilokoklar gibi Gram-pozitif aerob ya da anaerob bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde endikedir: *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumonia*'nın sebep olduğu enfeksiyonlara karşı etkilidir.

Ayrıca *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* gibi mikroorganizmalara karşı *in vitro* olarak etkilidir.

1. Tonsillit, farenjit, orta kulak iltihabı, sinüzit ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonları (ayrıca difteride ek tedavi olarak kullanılır.)
2. Akut bronşit, kronik bronşitin enfeksiyöz alevlenme dönemleri, pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları
3. Selülit, furonkül, apse, impetigo, enfekte yara ve diğer deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, LİNKOLES'e duyarlı bakterilerin neden olduğu erizipel, lenfadenit, paronşi, mastit ve gangren gibi durumlar
4. Osteomyelit, septik artrit ve diğer kemik ve eklem enfeksiyonları
5. Septisemi ve/veya endokardit

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

A. İntramusküler Uygulama:

1. Her 24 saatte bir 600 mg.
2. Daha ağır enfeksiyonlarda, her 12 saatte bir (ya da daha sık) 600 mg.

B. İntravenöz Uygulama: (bkz. infüzyon ve seyreltme oranları)

1. Her 8-12 saatte bir 600-1000 mg.
2. Daha ağır enfeksiyonlarda bu dozların artırılması gerekebilir.
3. Hastanın yaşamını tehdit eden enfeksiyonlarda, intravenöz olarak günde 8 g'a kadar çıkılabilir.
Günlük maksimum doz 8 gramdır.

1 aylıktan büyük çocuklarda:

A. İntramusküler Uygulama:

1. İntramusküler enjeksiyon olarak 10 mg/kg/gün.
2. Daha ağır enfeksiyonlarda, 12 saatte bir ya da daha sık aralıklarla 10 mg/kg.

B. İntravenöz Uygulama: (bkz. infüzyon ve seyreltme oranları)

Enfeksiyonun ağırlığına göre, günde 10-20 mg/kg LİNKOLES, infüzyon ve seyreltme oranları bölümünde açıklandığı biçimde uygulanır.

Kullanırken dikkat edilmesi gereken konular:

Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarında, LİNKOLES tedavisi en az 10 gün sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:

İntravenöz Uygulamada Seyreltme Oranı ve İnfüzyon Hızı:

İntravenöz uygulamada, dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, 1 gram LİNKOLES'in en az 100 mL uygun bir çözelti (bkz. Bölüm 6.2) içinde seyreltilerek ve en az bir saatlik infüzyon hızıyla uygulanması gerektiğidir.

Doz	Kullanılan seyreltici miktarı	İnfüzyon hızı
600 mg	100 mL	1 saat
1 g	100 mL	1 saat
2 g	200 mL	2 saat
3 g	300 mL	3 saat
4 g	400 mL	4 saat

Bu dozlar, önerilen en yüksek günlük LİNKOLES dozu olan 8 g aşılmamak koşuluyla gerektiği kadar yinelenabilir.

LİNKOLES intravenöz olarak önerilenden daha yüksek konsantrasyonda ve infüzyon hızıyla uygulanırsa ciddi kalp-akciğer reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk hastalarda, LİNKOLES tedavisine gerek duyulduğunda, sağlıklı bireylerdeki dozun % 25-30'unun kullanılması önerilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, yarılanma süresinin uzun olmasından dolayı, LİNKOLES uygulama sıklığının azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk, yüksek doz LİNKOLES tedavisi altındaki hastalarda serum linkomisin düzeylerinin takibi önerilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, yarılanma süresinin uzun olmasından dolayı, LİNKOLES uygulama sıklığının azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Anormal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda, serum yarılanma ömrü, normal karaciğer fonksiyonlu hastalardan iki kat daha uzun olabilir. Serumdan linkomisinin temizlenmesinde hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz etkili değildir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, yüksek doz LİNKOLES tedavisi altındaki hastalarda serum linkomisin düzeylerinin takibi önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Bir aylıktan küçük pediyatrik hastalarda etkililiği ve güvenliliği bilinmemektedir. Prematüre ve düşük ağırlıklı bebeklerde benzil alkole bağlı toksisite gelişme riski daha fazladır.

Geriyatrik popülasyon:

Bugüne kadar elde edilen deneyimler incelendiğinde, ilişkili ciddi hastalıktan muzdarip yaşlı hastalardan oluşan alt grubun ishali daha az tolere edebileceği ortaya konmuştur. Bu hastalara linkomisin verildiğinde dışkılama sıklığındaki değişiklikler için hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar:

LİNKOLES, linkomisin ve klindamisine veya formülasyondaki herhangi bir bileşene aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde, prematüre bebekler ve yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri Pediatrik Hastalarda Benzil Alkol Toksisitesi (Gaspig Senderomu)

Linkomisin dahil, hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların, hafif ile hayatı tehdit eden derecelerde değişebilen şiddetlerde psödomembranöz kolite yol açabildikleri bildirilmiştir. Bu nedenle, antibakteriyel ilaç uygulanmasını takiben diyare görülen hastalarda psödomembranöz kolit tanısının düşünülmesi önemlidir.

Linkomisini de içeren birçok antibiyotiğin kullanımı sırasında, ağır diyare ve psödomembranöz kolit vakaları bildirilmiştir.

Clostridium difficile'ye bağlı diyare

Linkomisin dahil hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile*'e bağlı ishal (CDAD) bildirilmiş olup, hastalığın şiddeti hafif ishal ile ölümcül kolit arasında değişebilmektedir. Antibakteriyel ilaç tedavisi, kalın bağırsağın normal florasını değiştirerek *C. difficile*'in aşırı üremesine yol açar.

C. difficile CDAD gelişmesine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabileceğinden ve kolektomi gerektirebileceğinden, *C. difficile*'in hipertoksin üreten suşları morbidite ve mortalitede artışa neden olur.

Antibakteriyel kullanımının ardından ishal şikayetiyle başvuran tüm hastalarda CDAD düşünülmelidir. CDAD'ın antibakteriyel ilaçların alınmasından iki ay geçtikten sonra ortaya çıktığı bildirildiğinden dikkatli bir tıbbi öykü alınması gerekir.

CDAD'dan şüphe edilmesi veya CDAD'ın teyit edilmesi durumunda *C. difficile*'e yönelik olarak devam etmekte olan antibakteriyel kullanımının bırakılması gerekebilir. Klinik olarak belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit tedavisi, protein takviyesi, *C. difficile*'in antibakteriyel tedavisi ve cerrahi değerlendirme yapılmalıdır.

Kanıtlanmış veya kuvvetli şüphe duyulan bakteriyel enfeksiyon veya profilaktik bir endikasyon yokluğunda linkomisin reçete edilmesi hastaya fayda sağlamayacak ve ilaca dirençli bakteri gelişme riskini arttıracaktır.

Nüksler vankomisin ile tedavi edilir. Diğer bir tedavi seçeneği olarak, 7-10 gün süreyle günde 4 kez 25.000 ünite basitrasin verilebilir.

Difenoksilat gibi, barsak stazına yol açan ilaçlardan kaçınılmalıdır.

LİNKOLES, bir gastro-intestinal sistem hastalığı, özellikle koliti olan kişilerde, dikkatli kullanılmalıdır.

Serebrospinal sıvıya yeterli miktarda geçmediğinden, menenjit tedavisinde önerilmez.

LİNKOLES steril solüsyonu, **intravenöz yoldan bolus tarzında uygulanmamalı**, damar içine sulandırılmadan verilmemeli, en az 60 dakika sonra uygulama şekli bölümünde belirtildiği şekilde uygulanmalıdır. Uzun süreli tedavilerde, karaciğer ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. LİNKOLES ile uzun süreli tedavi sırasında periyodik olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan sayımı yapılmalıdır.

Tedavi sırasında, preparata duyarlı olmayan mikroorganizmalar, özellikle maya mantarları üreyebilir.

LİNKOLES kullanımı duyarlı olmayan organizmaların, özellikle mayaların aşırı üremesine neden olabilir. Süper enfeksiyonlar görülmesi durumunda, klinik durumun gerektirdiği şekilde uygun önlemler alınmalıdır. Daha önceden moniliyal enfeksiyonları olan hastalara LİNKOLES tedavisi uygulanması gerektiğinde, eş zamanlı antimoniliyal tedavi verilmelidir.

Hipersensitivite LİNKOLES kullanımı ile anafilaksi ve Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AJEP) ve eritema multiforme gibi ciddi kutanöz advers reaksiyonlar dahil ciddi hipersensitivite reaksiyonları raporlanmıştır. LİNKOLES'e karşı bir alerjik reaksiyon oluşursa, ilaca devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Astım veya belirgin alerji geçmişi olan hastalarda LİNKOLES dikkatli kullanılmalıdır.

Belli enfeksiyonlar, antibakteriyel tedavisine ek olarak insizyon ve drenaj veya diğer cerrahi prosedürleri gerektirebilir.

Pediyatrik Hastalarda Benzil Alkol Toksisitesi (Gaspıng Sendromu)

LİNKOLES enjeksiyonluk çözelti, her 2 mL'lik ampulde 18 mg benzil alkol içerir.

Koruyucu benzil alkolün bebeklerde Gaspıng sendromu (çoklu organ disfonksiyonu, solunum sistemi bozukluğu, ağır metabolik asidoza neden olabilir) ve ölüm dahil olmak üzere ciddi yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar bu ürünün normal terapötik dozuyla alınan benzil alkol gaspıng sendromu ile ilişkilendirilen dozdan belirgin olarak daha az olsa da toksisitenin görüldüğü minimum benzil alkol miktarı bilinmemektedir. Benzil alkol toksisite riski uygulanan miktara ve karaciğer ile böbreklerin kimyasalları detoksifiye edebilme kapasitesine bağlıdır. Prematüre ve düşük kiloda doğan bebekler toksisite geliştirmeye daha yatkındırlar.

Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir.

Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LİNKOLES ile eritromisin arasında *in vitro* antagonizma bildirilmiştir, bu iki ilacın birlikte kullanılması önerilmemektedir.

LİNKOLES ile kaolin birlikte kullanıldıklarında, linkomisinin gastrointestinal emilimini %90 oranında azaltmaktadır. Bu durum linkomisinin plazma konsantrasyonunu düşürmektedir. Her iki ilacın birlikte kullanılmasının gerekli olduğu durumlarda, hastaların kaolini linkomisinden 2 saat önce kullanması önerilir.

LİNKOLES nöromusküler bloke edici etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle tubokürarin, pankuronyum gibi nöromusküler bloke edici ilaçların etkisini artırabilir. Linkomisin, bu tür ilaçları kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Difenoksilat gibi bağırsak stazına yol açan ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

LİNKOLES ile yapılan çalışmalarda klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Linkomisinin gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışma yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/ fetal gelişim/ ve veya/ doğum / ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

LİNKOLES koruyucu olarak benzil alkol içerir. Benzil alkol plasentaya geçebilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

LİNKOLES kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Linkomisinin anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emzirilen bebeklerde ciddi yan etkilere neden olabileceğinden, emzirme veya LİNKOLES tedavisinin kesilmesi kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilité:

Sıçanlarda, günde 300 mg/kg'a kadar çıkan dozlarda (insanlar için önerilen mg/m² esaslı en yüksek dozun yaklaşık 0,36 katı) yapılan fertilité çalışmalarında, üreme üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler:

Linkomisin ile gözlemlenen etkiler genellikle doz veya konsantrasyona bağlıdır.

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Vajinal enfeksiyon

Bilinmiyor: Psödomembranoz kolit, *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit (Bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Pansitopeni, nötropeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve trombositopenik purpura.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon (Bkz. Bölüm 4.4), anjiyoödem ve serum hastalığı

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Vertigo, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları:

Bilinmiyor: Kardiyopulmoner arrest (Bkz. Bölüm 4.2)

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Hipotansiyon (Bkz. Bölüm 4.2), tromboflebit[†]

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Seyrek: Glossit, stomatit

Bilinmiyor: Karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, anal pruritus

Hepatobilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Sarılık ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, transaminazlarda yükselme.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Seyrek: Pruritus

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, büllöz dermatit, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme (bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:*

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, oligüri, proteinüri, azotemi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde steril apse oluşumu ‡, sertleşme‡, ağrı‡ ve lokal tahriş‡

* LİNKOLES'in renal hasar ile doğrudan ilişkisi saptanmamıştır.

† Olay intravenöz uygulama ile raporlanmıştır.

‡ İntramüsküler enjeksiyon ile raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Aşırı doz ile ilgili deneyimler kısıtlıdır.

Hemodiyaliz ya da peritonealdiyaliz ile linkomisin kandan yeteri kadar ayıramamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:**5.1. Farmakodinamik özellikler:**

Farmakoterapötik grup: Sistemik antibakteriyeller, linkozamidler

ATC Kodu: J01FF02

Linkomisin, mikroorganizmanın duyarlılığına ve antibiyotik konsantrasyonuna göre bakterisit ya da bakteriyostatik etki gösteren linkosamid grubu bir antibiyotiktir.

Etki Mekanizması

Linkomisin, makrolid grubu antibiyotikler gibi bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezinin ilk aşamasını inhibe eder.

Linkomisinin *in vitro* spektrumu aşağıda gösterilmiştir.

Linkomisine duyarlı mikroorganizmalar:

- *Actinomyces*, *Propionibacterium* ve *Eubacterium* gibi sporsuz Gram-pozitif anaerob bakteriler,
- *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve mikro-aerofilik streptokoklar gibi, Gram-pozitif anaerob ve mikro-aerofilik koklar,
- *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus* gibi Gram-pozitif aerob bakteriler, (*Enterococcus faecalis*'e etkili değildir.)

Linkomisine orta derecede duyarlı mikroorganizmalar:

- *Bacteroides* ve *Fusobacterium* gibi spor yapmayan Gram-negatif anaerob bakteriler,
- *Clostridium* gibi spor yapan Gram-pozitif anaeroblar.

Linkomisine az duyarlı ya da direnç gösteren mikroorganizmalar:

- *Streptococcus faecalis*, *Neisseria*, *Haemophilus influenzae* suşlarının çoğu *Pseudomonas* ve diğer Gram-negatif bakteriler.

5.2. Farmakokinetik Özellikler:

Genel özellikler:

Emilim:

600 mg'lık tek bir doz linkomisinin intramüsküler yoldan verilmesinden bir saat sonra, serumda en yüksek antibiyotik düzeyleri elde edilir (11,6 mikrogram/mL). En duyarlı gram pozitif organizmalarda 17-20 saate kadar bu terapötik seviye sürdürülür.

600 mg linkomisin, 2 saat içinde intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde, serumda en yüksek antibiyotik düzeyi (15,9 mikrogram/mL) 30 dakikada elde edilir ve en duyarlı gram pozitif organizmalar için 14 saat boyunca terapötik seviye sağlanır.

Dağılım:

Fetüs kanı, periton ve plevra sıvısında linkomisin konsantrasyonları, plazmadaki antibiyotik konsantrasyonunun %25-50'sine, anne sütünde %50-100'üne, kemik dokusunda %40'ına ve kemik çevresindeki yumuşak dokularda %75'ine ulaşabilmektedir. Linkomisinin, beyin-omurilik sıvısına penetrasyonu yavaştır (kan düzeyinin %1-18'i kadar). Menenjit vakalarında beyin-omurilik sıvısındaki antibiyotik konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %40'ına kadar çıkabilir.

Biyotransformasyon:

Linkomisin karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Karaciğerde metabolize olan linkomisin yarılanma ömrü $5,4 \pm 1$ saattir. Karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, bu sürenin uzamasına yol açabilir.

Bu nedenle karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, LİNKOLES uygulama sıklığının azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

İntramusküler yoldan verilen 600 mg'lık linkomisinin % 1,8-24,8'i (ortalama %17,3'ü) idrarla, %4-14'ü feçesle atılır. Aynı doz, 2 saat içinde intravenöz olarak verildiğinde, idrarda saptanan mikrobiyolojik olarak aktif bileşiğin miktarı verilen dozun %4,9-30,3'ü (ortalama %13,8) kadardır. Antibiyotığın kalan bölümü, vücuttan inaktif metabolitler halinde atılır. LİNKOLES, plazmadan hemodiyaliz ya da periton diyaliziyle uzaklaştırılmaz.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Linkomisinin karsinogenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Linkomisinin, Ames *Salmonella* geri dönüşüm tayini veya V79 Çin hamster akciğer hücrelerinin HGPRT lokusunda mutajenik etkili olmadığı bulunmuştur. Alkali elüsyonu ile ölçüldüğü üzere V79 Çin hamster DNA diziliminde kırılmaya veya insan lenfosit hücre kültüründe kromozomal anomalilere neden olmaz. *In vivo*; linkomisin hem sıçan hem de fare makronükleus tayinlerinde negatif bulunmuştur ve erkek *Drosophila* yavrularında cinsiyet ile bağlantılı resesif letal mutasyonları uyarmamıştır. Ancak, linkomisin yeni izole edilmiş sıçan hepatositlerinde programlanmamış DNA sentezine neden olmuştur.

300 mg/kg dozda oral linkomisin verilen erkek ve dişi sıçanlarda fertilitte bozukluğu gözlenmemiştir (mg/m² olarak önerilen en yüksek insan dozunun 0,36 katı).

Linkomisinin 1000 mg/kg'a kadar oral dozları kullanılarak üreme çalışmaları yapılmış (mg/m² olarak önerilen en yüksek insan dozunun 1,2 katı) ve doğumdan süten kesmeye kadar yavruların sağ kalımı üzerine herhangi bir yan etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol, enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler:

LİNKOLES Steril özelti, aşağıdaki çözeltiler ile en az 24 saat herhangi bir geçimsizlik göstermez:

- %5 dekstroz çözeltisi
- %10 dekstroz çözeltisi
- %5 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür çözeltisi
- %10 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür özeltisi
- İzotonik NaCl de %5 ve %10'luk dekstroz özeltisi
- Ringer solüsyonu
- 1/6 M sodyum laktat çözeltisi
- %6'lık salinde dekstran özeltisi

LİNKOLES Steril özelti, aşağıdaki vitamin ve antibiyotikleri genellikle kullanılan konsantrasyonlarda içeren enjeksiyon çözeltilerinde, en az 24 saat, herhangi bir fiziksel geçimsizlik göstermez.

- B vitamini kompleksi ya da askorbik asit içeren B vitamini kompleksi,
- Penisilin G sodyum (4 saat süreyle)
- Sefalotin
- Tetrasiklin hidroklorür
- Sefaloridin
- Kolestimetat (4 saat süreyle)
- Ampisilin
- Metisilin
- Kloramfenikol
- Polimiksin B sülfat

İlaç karışımının geçimsizlik ve stabilite süresi, yoğunluklara ve diğerk koşullara bağılı olarak değışebilir.

Bu geçimsizlik tanımlamaları, tümüyle fizikseldir. Kimyasal değıldir. Bu kombinasyonlarla birlikte güvenilirlik ve etkililik açısından klinik değılendirmesi yapılmamıştır.

Linkomisin, novobiyosin, fenitoin ve kanamisin ile fiziksel geçimsizlik gösterir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceğı, erişemeyeceğı yerlerde ve ambalajında saklayınız.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi:

LİNKOLES Ampul: 2 mL’de 600 mg linkomisin baz (Linkomisin hidroklorür olarak) içeren ampullerde ve 1 adet; 5 adet ve 50 adet ampul içeren kutularda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler:

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi“ ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Aroma İlaç San. Ltd.Şti.
Vakıflar OSB Mahallesi,
Sanayi Caddesi, No:22/1 Kat:2 Ergene/ TEKİRDAĞ
Tel : (0282) 675 10 06
Faks : (282) 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI:

152/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk Ruhsat Tarihi: 09.05.1990

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ