

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНОЗИД
(LYNOZID)

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

1 мл розчину містить лінезоліду 2 мг;

допоміжні речовини: глюкоза, моногідрат; натрію цитрат; кислота лимонна безводна; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева концентрована; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лінезолід – синтетичний антибактеріальний засіб, що належить до нового класу антимікробних препаратів – оксазолідинонів. Проявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід вибірково пригнічує синтез білків бактерій через унікальний механізм дії. Безпосередньо зв'язується із рибосомами бактерій (23S з 50S субодиниць) та перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компонента процесу трансляції).

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від застосування лінезоліду, принаймні по відношенню до деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Чутливі мікроорганізми: грампозитивні аеробні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus**, коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, *Group C streptococci*, *Group G streptococci*;

грампозитивні анаеробні мікроорганізми: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*;

резистентні мікроорганізми: *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species*.

* Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих штамів згідно з затвердженими показаннями.

Хоча лінезолід демонструє деяку активність *in vitro* проти *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, недостатньо даних для підтвердження клінічної ефективності в цих випадках.

Перехресна резистентність

Механізм дії лінезоліду відрізняється від такого інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних штамів (метицилінрезистентних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів, а також пеніцилін- і еритроміцинрезистентних стрептококів) *in vitro* показують, що лінезолід зазвичай активний відносно мікроорганізмів, стійких до одного або декількох інших класів антимікробних агентів.

Стійкість до лінезоліду пов'язана з точковими мутаціями у 23S рРНК.

Фармакокінетика.

Лікарський засіб ЛІНОЗИД містить лінезолід, що є біологічно активною речовиною та метаболізується до неактивних похідних.

Абсорбція.

Максимальна (C_{\max}) та мінімальна (C_{\min}) концентрації лінезоліду у плазмі крові (середнє значення та [стандартне відхилення]) у рівноважному стані після внутрішньовенного введення двічі на добу в дозі 600 мг становлять 15,1 [2,5] мг/л та 3,68 [2,68] мг/л відповідно.

Розподіл.

Дослідження фармакокінетики показали, що лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Приблизно 31 % лінезоліду зв'язується з білками плазми крові, і це не залежить від його концентрації. Об'єм розподілу у рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40–50 л.

Концентрації лінезоліду визначали в різних рідинах з участю обмеженої кількості учасників у дослідженнях фази 1 після багатократного введення лінезоліду. Відношення концентрації лінезоліду у слині до концентрації у плазмі крові становило 1,2:1, а відношення концентрації лінезоліду в поті до концентрації у плазмі крові — 0,55:1.

Метаболізм.

Лінезолід переважно метаболізується шляхом окислення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбонової кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксіоцтової кислоти (А) і метаболіту гідроксietилгліцину (В). Передбачається, що метаболіт А утворюється ферментативним шляхом, тоді як утворення метаболіту В опосередковується неферментативним механізмом, що включає хімічне окислення в умовах *in vitro*. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що лінезолід мінімально метаболізується з можливою участю у цьому процесі системи цитохрому людини Р450. Проте метаболічні шляхи для лінезоліду до кінця не вивчені.

Виведення.

Ненирковий кліренс становить приблизно 65 % від загального кліренсу лінезоліду. У рівноважному стані приблизно 30 % введеної дози виявляється в сечі у вигляді лінезоліду, 40 % — у вигляді метаболіту В і 10 % — у вигляді метаболіту А. Середній нирковий кліренс лінезоліду становить 40 мл/хв, що складає чисту канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі практично не визначається, тоді як приблизно 6 % введеної дози виявляється в калі у вигляді метаболіту В і 3 % — у вигляді метаболіту А.

Незначна нелінійність кліренсу спостерігалася при підвищенні дози лінезоліду, що, очевидно, є наслідком нижчого ниркового і нениркового кліренсу при його вищих концентраціях. Проте ця різниця у кліренсі була незначна і не впливала на уявний період напіввиведення.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два його основні метаболіти кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю, а збільшуються їх накопичення у пацієнтів з більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Фармакокінетика лінезоліду та двох його метаболітів також була досліджена у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які знаходяться на гемодіалізі. У дослідженні ТСНН 14 пацієнтів отримували 600 мг лінезоліду кожні 12 годин протягом 14,5 дня. Оскільки незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити доцільність застосування лінезоліду пацієнтам при наявності ниркової недостатності і потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася у 7 пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А або Б за шкалою Чайлда–П'ю). На підставі наявних даних для пацієнтів з ураженням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетику у пацієнтів з ураженням функції печінки тяжкого ступеня не оцінювали.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами визначених мікроорганізмів, при таких станах:

- нозокоміальна пневмонія;

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на тлі діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*; лінезолід не був вивчений у лікуванні виразкових пролежнів;
- неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*;
- резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штами *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Лінезолід не показаний для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами. У разі підозри або виявлення грамнегативного збудника потрібно негайно розпочати специфічну грамнегативну терапію.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу.
- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після їх прийому.
- Застосування пацієнтам з такими одночасними клінічними станами (за винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску): неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення.
- Одночасне застосування з наступними засобами (за винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску): інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT₁ рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон.

Слід припинити годування груддю у період застосування лікарського засобу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази.

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських засобів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про його застосування для лікування пацієнтів, які отримують одночасно засоби, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лінезоліду в таких обставинах не рекомендується, якщо неможливо проводити ретельний нагляд та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску.

Лінезолід викликає підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Одночасне застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 30–40 мм. рт. ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм. рт. ст. під впливом винятково лінезоліду, на 14–18 мм. рт. ст. під впливом лише псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, та на 8–11 мм. рт. ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією не проводили. У разі одночасного застосування з лінезолідом рекомендується ретельно підбирати дози засобів, які мають вазопресорний вплив, включаючи допамінергічні препарати.

Потенційні серотонінергічні взаємодії.

Потенційні взаємодії між лінезолідом та декстрометорфаном вивчали у дослідженні з участю здорових добровольців. Учасники отримували декстрометорфан (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом або без нього. У здорових добровольців, які отримували лінезолід та декстрометорфан, не спостерігали проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія).

Досвід післяреєстраційного застосування: було отримано одне повідомлення щодо виникнення проявів, подібних до проявів серотонінового синдрому, у пацієнта, який приймав лінезолід та декстрометорфан; ці прояви зникли після відміни обох засобів.

Протягом клінічного застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)), опіоїди, повідомляли про випадки розвитку серотонінового синдрому. Таким чином, хоча одночасне застосування цих засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), лікування пацієнтів, для яких лікування як лінезолідом, так і серотонінергічними препаратами має вирішальне значення, описано у розділі «Особливості застосування».

Застосування одночасно з насиченими тираміном продуктами.

У пацієнтів, які отримували лінезолід та тирамін у кількості менше 100 мг, не спостерігали значного вазопресорного ефекту. Це свідчить про необхідність уникати лише надлишкового споживання продуктів та напоїв з великим вмістом тираміну (а саме - зрілих сирів, дріжджових екстрактів, недистильованих алкогольних напоїв та ферментованих продуктів із соєвих бобів, таких як соєвий соус).

Лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450

Лінезолід не зазнає метаболічних перетворень під впливом ферментативної системи цитохромів P450 та не пригнічує функції жодного з клінічно значущих ізоформ цитохрому P450 людини (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогічно, лінезолід не спричиняє індукції ізоферментів цитохромів P450 у щурів. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються CYP450.

Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали у 16 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг двічі на добу протягом 2,5 дня), у комбінації з рифампіцином (600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів) та без. Рифампіцин знижував показники C_{max} та AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час») лінезоліду в середньому на 21 % та у середньому на 32 % відповідно. Механізм такої взаємодії та її клінічне значення невідомі.

При одночасному застосуванні варфарину з лінезолідом у рівноважному стані спостерігали 10 % зниження середнього максимального МНС (Міжнародне нормалізоване співвідношення) при одночасному застосуванні, при цьому AUC МНС знижувалася на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення, якщо воно є, цих результатів.

Антибіотики.

Фармакокінетика лінезоліду або азтреонаму не змінюється при одночасному застосуванні цих засобів. Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при одночасному застосуванні цих засобів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували адитивність або індиферентність між лінезолідом та ванкоміцином, гентаміцином, рифампіном, імпінем-циластатиним, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

Антиоксиданти.

При одночасному застосуванні лінезоліду з вітаміном С або вітаміном Е проводити корекцію дози лінезоліду не рекомендується.

Особливості застосування

Мієлосупресія

Повідомляли про виникнення мієлосупресії у пацієнтів (зокрема анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) під час застосування лінезоліду. У таких випадках після припинення його застосування порушені гематологічні показники поверталися до рівня, який спостерігався до початку лікування. Імовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з молодшими пацієнтами. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) та у пацієнтів з порушенням функції печінки від середнього до важкого ступеня можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії.

Таким чином, під час застосування лікарського засобу необхідний ретельний моніторинг формули крові таким пацієнтам: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість

формених елементів крові або негативно впливати на кількість чи функціональну активність тромбоцитів; пацієнти з тяжкою формою ниркової недостатності та пацієнти з порушенням функції печінки від середнього до важкого ступеня; пацієнти, курс лікування яких триває 10–14 днів. Лікарський засіб бажано застосовувати таким пацієнтам лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, у разі можливості, кількості тромбоцитів.

Якщо під час лікування лікарського засобу розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно зупинити. Винятком є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях необхідно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування.

Крім того, під час застосування лікарського засобу рекомендується щотижня проводити моніторинг показників загального аналізу крові (включаючи визначення рівнів гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від початкових показників аналізу крові.

У дослідженнях із застосуванням незареєстрованого лінезоліду по гуманітарній програмі (compassionate use) у групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення тяжкої анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у післяреєстраційному періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів.

Повідомляли про випадки сидеробластної анемії у післяреєстраційному періоді. Серед випадків, для яких був відомий час виникнення анемії, більшість пацієнтів отримувала лінезолід протягом більше 28 днів. Після припинення застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок проведення лікування анемії або навіть без лікування.

Дисбаланс показників летальності у клінічному дослідженні з участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грампозитивними збудниками. У ході відкритого дослідження з участю пацієнтів із серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання летальності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкоміцином / диклоксациліном / оксациліном (78 з 363 (21,5 %) проти 58 з 363 (16,0 %)).

Основним фактором впливу на показник летальності була наявність грампозитивної інфекції на початковому рівні.

Показники летальності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими винятково грампозитивними організмами, були схожі (переважне співвідношення 0,96, 95% довірчий інтервал: 0,58-1,59), але у групі лікування лінезолідом частота летальних випадків була значно вищою ($p=0,0162$) у пацієнтів з будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на початковому рівні (переважне співвідношення 2,48, 95 % довірчий інтервал: 1,38-4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни лінезоліду. Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом набули грамнегативні інфекції протягом дослідження та померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною супутньою інфекцією, спричиненою грамнегативними збудниками, лікарський засіб слід застосовувати лише у разі відсутності інших варіантів лікування (див. розділ «Показання»). За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

Діарея та коліт, пов'язаних із застосуванням антибіотиків

При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомляли про виникнення діареї та коліту, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з *Clostridium difficile* діарею (CDAD), тяжкість проявів яких може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Таким чином, важливо враховувати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається діарея. У разі наявності підозри на діарею чи коліт, що пов'язані з застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

Лактоацидоз

Повідомляли про розвиток лактоацидозу при застосуванні лінезоліду. Пацієнти, у яких під час застосування лікарського засобу виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку молочнокислого ацидозу необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

Дисфункція мітохондрій

Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватися такі побічні реакції як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні лінезоліду протягом більше 28 днів

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску

За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами стосовно можливого підвищення артеріального тиску, лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або супутнім прийомом таких типів лікарських засобів як: прямої та непрямой дії симпатоміметики (наприклад псевдофедрин), вазопресори (наприклад епінефрин, норепінефрин), дофамінергічні засоби (наприклад дофамін, добутамін).

Серотоніновий синдром

Находили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та опіоїди (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни.

Рабдоміоліз

Повідомлялося про випадки рабдоміолізу при застосуванні лінезоліду. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику розвитку рабдоміолізу. Якщо спостерігаються ознаки або симптоми рабдоміолізу, застосування лікарського засобу слід відмінити та розпочати відповідну терапію.

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

Повідомляли про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, та неврит зорового нерва, які іноді прогресували до втрати зору, під час застосування лінезоліду. Такі повідомлення у першу чергу стосувалися пацієнтів, які отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

У разі застосування лікарського засобу пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про виникнення симптомів порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд з направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає лінезолід протягом більше рекомендованих 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір.

У разі розвитку периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

Можливе підвищення ризику розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду пацієнтам, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.

Судоми

Повідомляли про випадки судом у пацієнтів, які отримували лінезолід. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику як судоми в анамнезі. Пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, якщо у них раніше виникали судоми.

Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO) зворотної дії. Проте в дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не проявляє антидепресивний ефект. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування основного захворювання та/або одночасного лікування препаратами, які можуть нести певні ризики, внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лікарського засобу за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами.

Під час застосування лікарського засобу пацієнтам слід рекомендувати уникати споживання великої кількості продуктів, збагачених тираміном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпоглікемія

Повідомлення, отримані у післяреєстраційний період, свідчать про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору MAO зворотної дії, у пацієнтів з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Застосування деяких інгібіторів MAO пов'язане з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби. Хоча причинного зв'язку між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлено, пацієнтів з цукровим діабетом слід попереджати про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лікарського засобу.

У разі виникнення гіпоглікемії може бути потрібне зменшення дози інсуліну чи перорального гіпоглікемічного засобу або припинення застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну чи лінезоліду.

Гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)

У пацієнтів, які застосовували лінезолід у постмаркетинговий період, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. У зазначених випадках ознаки та симптоми включали сплутаність свідомості, сонливість, загальну слабкість, а у тяжких випадках призводили до дихальної недостатності і навіть смерті. Під час застосування лікарського засобу рекомендується регулярний контроль рівня натрію в плазмі крові у літніх людей, у пацієнтів, які приймають діуретики, та в інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії та/або СНСАДГ. У разі розвитку ознак та симптомів гіпонатріємії та/або СНСАДГ, слід припинити застосування лікарського засобу і вжити відповідних підтримувальних заходів.

Суперінфекція

Вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору не вивчали під час клінічних випробувань.

Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, протягом клінічних досліджень спостерігали виникнення кандидозу, пов'язаного з його застосуванням. У разі виникнення суперінфекцій під час застосування лікарського засобу слід вживати відповідних заходів.

Особливі групи пацієнтів

Застосовувати лікарський засіб пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Застосовувати лікарський засіб пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю рекомендується лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Немає необхідності в корекції дози лікарського засобу залежно від статі пацієнта.

Порушення фертильної функції

Лінезолід знижував фертильність та спричиняв відхилення морфологічних показників якості сперми у здорових дорослих самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких, що очікуються у людей. Ці зміни мали оборотний характер. Можливий вплив лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомий.

Клінічні випробування.

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більше 28 днів не встановлені.

У контрольованих клінічних випробуваннях не брали участь пацієнти з діабетичними ураженнями стопи, пацієнти з пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангреною. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить 15,072 г глюкози моногідрату на дозу (300 мл), тому його слід з обережністю застосовувати хворим на цукровий діабет.

Лікарський засіб містить 114 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при його застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам обмежені. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Період годування груддю.

Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати в грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом застосування лікарського засобу.

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

Під час застосування лінезоліду можливий розвиток запаморочення або симптомів порушення зору (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У разі розвитку таких реакцій слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

Показання	Доза та спосіб застосування		Рекомендована тривалість лікування (дів поспіль)
	Пацієнти дитячого віку [†] (від народження до 11 років)	Дорослі та діти (віком від 12 років)	
Позокоміальна пневмонія	10 мг/кг	600 мг	10–14
Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)	внутрішньовенно або перорально [‡] кожні 8 годин	внутрішньовенно або перорально [‡] кожні 12 годин	
Ускладнені інфекції шкіри та її структур			
Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентним до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	10 мг/кг внутрішньовенно або перорально [‡] кожні 8 годин	600 мг внутрішньовенно або перорально [‡] кожні 12 годин	14–28
Неускладнені інфекції шкіри та її структур	Діти віком менше 5 років: 10 мг/кг перорально [‡] кожні 8 годин. діти віком 5–11 років: 10 мг/кг перорально [‡] кожні 12 годин	Дорослі: 400 мг перорально [‡] кожні 12 годин. Діти віком від 12 років: 600 мг перорально [‡] кожні 12 годин	10–14

[†]**Новонароджені <7 днів.** Більшість недоношених новонароджених у віці < 7 днів (< 34 тижнів гестації) мають нижчі показники системного кліренсу лінезоліду та вищі показники AUC, ніж більшість доношених новонароджених та дітей до 1 року. Лікування таких новонароджених слід починати з дози 10 мг/кг кожні 12 годин. Для новонароджених із недостатньою клінічною відповіддю

на препарат можна розглянути можливість застосування дози 10 мг/кг кожні 8 годин. Усі пацієнти віком до 7 днів повинні отримувати дозу 10 мг/кг кожні 8 годин.

‡ Застосовувати препарат в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

Тривалість лікування залежить від збудника, локалізації та тяжкості інфекції, а також від клінічного ефекту.

Рекомендації щодо тривалості терапії, які наведено вище, були застосовані у клінічних дослідженнях. Для деяких видів інфекцій може бути доречна коротша тривалість лікування, але це не було оцінено у клінічних дослідженнях.

Максимальна тривалість лікування – 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше 28 днів не були вивчені.

Не потрібне підвищення рекомендованих доз або тривалості лікування у випадках інфекцій, які супроводжуються бактеріємією.

Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення лінезоліду для внутрішньовенних інфузій, можуть бути переведені на лікування лінезолідом для перорального застосування. У такому разі підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100 %.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Немає потреби в корекції дози таким пацієнтам.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю.

Немає потреби в корекції дози таким пацієнтам. Оскільки приблизно 30 % дози виводиться протягом тригодинного сеансу гемодіалізу розпочатого через 3 години після введення препарату, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю.

Немає потреби в корекції дози таким пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

У новонароджених віком до 1 тижня системний кліренс лінезоліду (із розрахунку на 1 кг маси тіла) швидко зростає протягом першого тижня життя. Таким чином у новонароджених, які отримують препарат у дозі 10 мг/кг кожні 8 годин щодобово, спостерігається більш висока системна експозиція препарату у перший день після народження. Проте не очікується надмірної кумуляції препарату в організмі при такому дозуванні протягом першого тижня життя немовляти (внаслідок швидко зростаючого кліренсу препарату протягом перших 7 днів життя) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дітей віком від 1 тижня до 12 років застосування лікарського засобу у дозі 10 мг/кг кожні 8 годин щоденно забезпечує експозицію, яка наближається до такої, що досягається у дорослих при призначенні препарату в дозі 600 мг двічі на добу.

У дітей віком від 12 до 17 років фармакокінетика лінезоліду подібна до такої у дорослих при застосуванні препарату у дозі 600 мг. Таким чином, у підлітків, які отримують лікарський засіб у дозі 600 мг кожні 12 годин щоденно, буде спостерігатися така ж сама експозиція, як і у дорослих пацієнтів при прийомі препарату в тій самій дозі.

Спосіб застосування.

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного введення.

Внутрішньовенна інфузія здійснюється протягом 30–120 хвилин.

Безпосередньо перед використанням слід провести візуальну перевірку лікарського засобу на наявність механічних домішок.

Залишки невикористаного розчину слід утилізувати згідно з діючими вимогами.

Не можна підключати інфузійні пакети послідовно! Не слід додавати інші препарати до цього розчину.

При одночасному введенні цього лікарського засобу з іншими засобами кожен препарат слід вводити окремо відповідно до рекомендованої дози і способу застосування кожного лікарського засобу.

При використанні однієї внутрішньовенної системи для послідовного введення декількох препаратів цю систему до і після введення цього лікарського засобу слід промити інфузійним розчином, сумісним з цим лікарським засобом та з іншим препаратом, який вводиться через цю систему.

Сумісні розчини для інфузій: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчин декстрази для ін'єкцій, розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій.

Основні випадки несумісності.

Виникала фізична несумісність, коли лінезолід для внутрішньовенних ін'єкцій вводили через Y-подібний з'єднувач разом з такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, еритроміцину лактобіонат, фенітоїн натрію і триметоприм/сульфаметоксазол. Крім того, лінезолід для внутрішньовенних ін'єкцій був хімічно несумісний з цефтриаксоном натрію.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати з перших днів життя.

Передозування.

Не було зареєстровано випадків передозування.

У разі передозування показане симптоматичне лікування разом із проведенням заходів щодо підтримки рівня клубочкової фільтрації. Приблизно 30 % прийнятої дози лінезоліду виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, але немає даних щодо виведення лінезоліду під час процедур перитонеального діалізу або гемоперфузії. Два основних метаболіти лінезоліду також виводяться шляхом гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих у ході клінічних досліджень, під час яких більше 2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози лінезоліду протягом періоду до 28 днів.

Найчастіше повідомляли про діарею (8,9 %), головний біль (4,2%), нудоту (6,9 %) та блювання (4,3 %). Найчастішими побічними реакціями, які призводили до відміни лінезоліду, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток зумовлених лінезолідом побічних реакцій.

Побічні реакції, про які повідомляли у післяреєстраційний період, вказані із зазначенням частоти виникнення як «частота невідома», оскільки частоту виникнення не можна встановити за наявними даними.

Побічні реакції, про які повідомляли протягом лікування, наведено нижче за такою класифікацією частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома – не можна встановити частоту за наявними даними.

Інфекції та інвазії:

часто – кандидоз, оральний кандидоз, вагінальний кандидоз, грибкові інфекції; нечасто – антибіотикасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт*, вагініт.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи:

часто – тромбоцитопенія*, анемія*†; нечасто – панцитопенія*, лейкопенія*, нейтропенія, еозинофілія; рідко – сидеробластна анемія*; частота невідома – мієлосупресія*.

Розлади з боку імунної системи:

рідко – анафілаксія.

Розлади з боку метаболізму та харчування:

нечасто – гіпонатріємія; рідко – лактоацидоз*.

Розлади з боку психіки:

часто – безсоння.

Неврологічні розлади:

часто – головний біль, перверсії смаку (металічний присмак), запаморочення; нечасто – судоми*, периферична нейропатія*, гіпестезія, парестезія; частота невідома – серотоніновий синдром**.

Розлади з боку органів зору:

нечасто – зорова нейропатія*, затуманення зору*; рідко – дефект поля зору*; частота невідома – неврит зорового нерва*, втрата зору*, зміна зорового відчуття*, зміна сприйняття кольорів*.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги:

нечасто – дзвін у вухах.

Розлади з боку серця:

нечасто – аритмія (тахікардія).

Розлади з боку судин:

часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – транзиторна ішемічна атака, флебіт, тромбофлебіт.

Розлади з боку травного тракту:

часто – діарея, нудота, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсія; нечасто – панкреатит, гастрит, здуття живота, сухість у роті, глосит, часті рідкі випорожнення, стоматит, розлади або зміна кольору язика; рідко – знебарвлення поверхні зубів.

Розлади з боку гепатобіліарної системи:

часто – відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази; нечасто – підвищення загального білірубину.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто – свербіж, висип; нечасто – ангіодема, кропив'янка, бульозний дерматит, дерматит, надмірне потовиділення; рідко – синдром Стівенса–Джонсона[#] та токсичний епідермальний некроліз[#], алергічний васкуліт; частота невідома – алопеція.

Розлади з боку кістково-м'язової системи:

рідко – рабдоміоліз*.

З боку нирок і сечовидільної системи:

часто – підвищення азоту сечовини плазми крові; нечасто – ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – вульвовагінальні порушення.

Загальні розлади та порушення у місці введення:

часто – гарячка, локалізований біль; нечасто – озноб, втома, біль у місці ін'єкції, спрага.

Дослідження:

Біохімія: часто – підвищення лактатдегідрогенази, креатинінкінази, ліпази, амілази або постпрандіального (не натще) рівня глюкози, зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію, підвищення або зниження калію або бікарбонату; нечасто – підвищення натрію або кальцію, зниження глюкози без голодування, підвищення або зниження хлоридів. Гематологія: часто – підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; нечасто – підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів.

* Див. розділ «Особливості застосування».

** Див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Частота побічних реакцій оцінюється за правилом 3.

† Під час контрольованих клінічних досліджень, в яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У гуманітарній програмі із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу (compassionate use) з участю пацієнтів з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями, відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом ≤ 28 днів, становив 2,5 % (33 з 1326) порівняно з 12,3 % (53 з 430), які лікувалися > 28 днів. Співвідношення зафіксованих випадків тяжкої анемії, спричиненої застосуванням лікарського засобу, що потребувало переливання крові, становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом ≤ 28 днів, та 15 % (8 з 53) у тих, хто лікувався протягом > 28 днів.

Побічні реакції, пов'язані із застосуванням лінезоліду, які були оцінені в рідких випадках як реакції тяжкого ступеня: локалізований абдомінальний біль, транзиторний ішемічний напад та артеріальна гіпертензія.

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору MAO зворотної дії, пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів MAO пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби.

У пацієнтів, які отримували лінезолід у постмаркетинговий період, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. У зазначених випадках ознаки та симптоми включали сплутаність свідомості, сонливість, загальну слабкість, а у тяжких випадках призводили до дихальної недостатності і навіть смерті.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського

засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Розчин для інфузій необхідно використати одразу після відкриття.

Несумісність.

Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 300 мл розчину в флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE İLAC SAN. VE TİC. A.Ş.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ОПЗЧ, квартал Г.О.Паша, 6-та вулиця, №30, Черкезкой/Текірдаг, Туреччина/

COSB G.O.Pasa Mah. 6. Cad. No:30, Cerkezkoy/Tekirdag, Turkey.