

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.04.2023 № 622
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19969/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНЕЗОЛІД-НОВОФАРМ
(LINEZOLID-NOVOFARM)

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

1 мл розчину містить лінезоліду 2 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.
Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Загальні характеристики.

Лінезолід – синтетичний антибактеріальний препарат, що належить до нового класу антимікробних засобів - оксазолідинонів. Виявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід вибірково пригнічує синтез білків бактерій через унікальний механізм дії. Безпосередньо зв'язується з 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 лікарського засобу, 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 механізму інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних штамів (метицилінрезистентних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів, а також пеніцилін- та 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 в 23S рРНК.

Фармакокінетика.

Лінезолід є біологічно активною речовиною та метаболізується до неактивних похідних.

Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після перорального застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1–2 години після застосування, а абсолютна біодоступність лікарського засобу становить близько 100 %. Тому лінезолід можна застосовувати перорально або внутрішньовенно без корекції дози.

Лінезолід можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Час до досягнення максимальної концентрації збільшується з 1,5 до 2,2 години, і C_{max} знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за $AUC_{0-\infty}$, подібна в обох випадках.

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 концентрації лікарського засобу. Об'єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40–50 л.

Концентрації лінезоліду визначалися в різних рідинах з участю обмеженої кількості учасників у дослідженнях фази 1 після багаторазового введення лінезоліду. Відношення концентрації лінезоліду в 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 гідроксіетилгліцину (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

Позанирковий кліренс становить приблизно 65 % від загального кліренсу лінезоліду. У рівноважному стані приблизно 30 % дози препарату 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 каналцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі практично не визначається, тоді як приблизно 6 % дози препарату виявляється у 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 цього препарату 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 основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів із нирковою недостатністю зі збільшенням їх

накопичення у пацієнтів із більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Фармакокінетика лінезоліду та двох його метаболітів також була досліджена у пацієнтів із 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 із 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 із ураженням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів з ураженням функції печінки важкого ступеня не оцінювалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами певних 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 штамами *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.

Лінезолід не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які лікарські засоби, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких лікарських засобів.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам із такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчезазначених лікарських засобів:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення;
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-НТ₁ 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 протягом 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 (МАО) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських засобів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують супутню терапію лікарськими засобами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід збільшує 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 винятково псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, та на 8–11 мм. рт. ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози лікарських засобів, які виявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні лікарські засоби, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими лікарськими засобами.

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 післяресстраційного використання: 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 лікарських засобів.

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

Застосування у поєднанні 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.

Рифампіцин

Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали у 16 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким застосовували лінезолід (600 мг двічі на добу протягом 2,5 дня), у комбінації з рифампіцином (600 мг один раз на добу протягом 8 днів) та без. Рифампіцин знижував показники C_{max} та AUC лінезоліду в середньому на 21 % (90 % ДІ 15, 27) та у середньому на 32 % (90 % ДІ 27, 37) відповідно. Механізм такої взаємодії та її клінічне значення невідомі.

Варфарин

При додаванні варфарину до курсу лікування лінезолідом у рівноважному стані спостерігали 10 % зниження середнього максимального МНС (Міжнародне нормалізоване співвідношення) при одночасному застосуванні, при цьому AUC МНС знижувалася на 5 %. Для оцінки клінічної значущості цих результатів недостатньо даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід.

Антибіотики

Азтреонам. При одночасному застосуванні лінезоліду та азтреонаму їх фармакокінетика не змінюється.

Гентаміцин. Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при їх одночасному застосуванні.

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

Антиоксиданти

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

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Повідомляли про виникнення мієлосупресії (зокрема анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів під час застосування лінезоліду. У таких випадках після відміни лінезоліду 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 більш молодими пацієнтами. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний у таких пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні лікарські засоби, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість або функціональну активність тромбоцитів; пацієнти з тяжкою формою ниркової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більше 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, у разі можливості, кількості тромбоцитів. Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно зупинити. Винятком є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях слід проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування.

Крім того, рекомендовано 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 лікарського засобу за гуманітарною програмою (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.

Повідомлялося 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 смертності 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 смертності була наявність грампозитивної інфекції на початковому рівні. Показники смертності 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 досліджуваного лікарського засобу. 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, лінезолід 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'язані 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 або коліт, пов'язані з застосуванням антибіотиків, або у разі підтвердження цього діагнозу необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними лікарськими засобами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування лікарських засобів, які пригнічують перистальтику.

Лактоацидоз

Повідомляли про розвиток лактоацидозу при застосуванні лінезоліду. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду 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 лікарського засобу протягом більше 28 днів.

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску

За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами стосовно можливого підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або супутнім прийомом таких типів лікарських засобів як: прямої та непрямой дії симпатоміметики (наприклад псевдоефедрин), 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 (СИЗС)). 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 знаходитися під пильним наглядом 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 лікарського засобу. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни.

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, у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом. Такі повідомлення у першу чергу стосувалися пацієнтів, які отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про виникнення симптомів порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадіння 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 невротій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними лікарськими засобами для лікування туберкульозу.

Судоми

Повідомляли про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. 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 (МАО) зворотної дії. Проте в дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не проявляє антидепресивний ефект. У дослідженнях взаємодії лікарських засобів 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 МАО. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильний нагляд та моніторинг

стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

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, пацієнтам із 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. Хоча причинний зв'язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлено, пацієнтів із цукровим діабетом слід попереджати про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лікарського засобу.

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

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

У пацієнтів, які отримували лінезолід у постмаркетинговий період, спостерігалися 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 летального наслідку. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у людей літнього віку, у пацієнтів, які приймають діуретики, та в інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії та/або СНСАДГ під час застосування лікарського засобу. Якщо з'являються ознаки та симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно 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 із застосуванням лікарського засобу. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідних заходів.

Особливі групи пацієнтів

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за потенційний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю рекомендується лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангреною. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Допоміжні речовини

1 мл розчину містить 45,7 мг (тобто 13,7 г/300 мл) глюкози. Це слід враховувати при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом або іншими станами, пов'язаними з непереносимістю глюкози.

1 мл розчину містить 0,38 мг (114 мг/300 мл) натрію. Вміст натрію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим споживанням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Застосування у період годування груддю. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом усього періоду застосування лінезоліду.

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

Необхідно попереджати пацієнтів про можливість розвитку запаморочення або симптомів порушення зору під час прийому лінезоліду (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») та рекомендувати їм не керувати автомобілем та не працювати з іншими механізмами у разі виникнення цих симптомів.

Спосіб застосування та дози.

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

Рекомендації щодо тривалості терапії, які наведено нижче, 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 пероральному застосуванні становить майже 100 %.

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)	
Нозокоміальна пневмонія	10 мг/кг внутрішньовенно або перорально** кожні 8 годин	600 мг внутрішньовенно або перорально** кожні 12 годин	10–14
Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)			

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 віком < 7 днів (< 34 тижнів гестації) мають нижчі показники системного кліренсу лінезоліду та вищі показники AUC, ніж більшість доношених новонароджених та дітей віком до 1 року. Лікування таких новонароджених слід розпочинати з дози 10 мг/кг кожні 12 годин. Для новонароджених з недостатньою клінічною відповіддю на лікарський засіб 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.

** Лінезолід застосовують в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

Застосування пацієнтам літнього віку. Немає потреби в корекції дози таким пацієнтам.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю (зокрема з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв). Корекція дози не потрібна. Через невідоме клінічне значення підвищених концентрацій (до 10 разів) двох основних метаболітів лінезоліду у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю таким пацієнтам і лише тоді, коли вважається, що очікувана користь переважає ризик. Оскільки через 3 години після введення лікарського засобу приблизно 30 % дози виводиться протягом тригодинного сеансу гемодіалізу, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу. Основні метаболіти лінезоліду певною мірою видаляються за допомогою гемодіалізу, але концентрації цих метаболітів після діалізу все ще значно вищі, ніж концентрації, що спостерігаються у пацієнтів із нормальною функцією нирок або з легкою або помірною нирковою недостатністю.

Тому лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі, і лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

На даний час немає досвіду застосування лінезоліду пацієнтам, які проходять постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) або альтернативні методи лікування ниркової недостатності (окрім гемодіалізу).

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю. Корекція дози не потрібна. Однак клінічні дані обмежені, тому таким пацієнтам рекомендується застосовувати лінезолід лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Вказівки щодо застосування.

Лікарський засіб випускається в одноразових, готових до використання інфузійних пакетах. Безпосередньо перед використанням вийняти пакет із лікарським засобом із вторинної упаковки (пакету з металізованим покриттям) і провести візуальну перевірку лікарського засобу на наявність механічних включень; протягом приблизно 1 хвилини стискати пакет, щоб впевнитися в його цілісності. Якщо пакет протікає, розчин не слід використовувати, оскільки може бути порушена його стерильність. Залишки

невикористаного розчину слід утилізувати згідно з діючими вимогами. Внутрішньовенна інфузія здійснюється протягом 30–120 хвилин.

Не можна підключати інфузійні пакети послідовно! Не слід додавати інші лікарські засоби 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 лінезоліду для внутрішньовенних інфузій слід промити інфузійним розчином, сумісним із лінезолідом та з іншим препаратом, який вводиться через цю систему.

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

Основні випадки несумісності. Виникала фізична несумісність, коли лінезолід вводили внутрішньовенно через Y-подібний з'єднувач одночасно з такими лікарськими засобами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, еритроміцину лактобіонат, фенітоїн натрію і триметоприм/сульфаметоксазол. Крім того, лінезолід для внутрішньовенного застосування був хімічно несумісний із цефтріаксоном натрію.

Діти.

Застосовують з перших днів життя.

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 лікарський засіб 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 лікарського засобу в організмі при такому дозуванні протягом першого тижня життя немовляти (внаслідок швидко зростаючого кліренсу лінезоліду протягом перших 7 днів життя)(див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

Передозування.

Специфічного антидоту немає.

Не було зареєстровано випадків передозування.

У разі передозування показане симптоматичне лікування разом із проведенням заходів щодо підтримки рівня клубочкової фільтрації. Приблизно 30 % прийнятої дози лікарського засобу 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.

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 (8,4 %), головний біль (6,5 %), нудоту (6,3 %) та блювання (4,0 %). Найчастішими побічними реакціями, які призводили до відміни лікарського засобу, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 %

пацієнтів припинили лікування через розвиток зумовлених лікарським засобом побічних реакцій.

Частота побічних реакцій визначена таким чином: 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 – вагініт; рідко – антибіотикасоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт*.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – анемія*†; нечасто – лейкопенія*, нейтропенія, тромбоцитопенія*, еозинофілія; рідко – панцитопенія*; частота невідома – мієлосупресія*, сидеробластна анемія*.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування: нечасто – гіпонатріємія; частота невідома – лактоацидоз*.

З боку психіки: часто – безсоння.

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

З боку органів зору: нечасто – затуманення зору*; рідко – дефект поля зору*; частота невідома – зорова нейропатія*, неврит зорового нерва*, втрата зору*, зміна зорового відчуття*, зміна сприйняття кольору*.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – дзвін у вухах.

З боку серця: нечасто – аритмія (тахікардія).

З боку судин: часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – транзиторна ішемічна атака, флебіт, тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового 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.

З боку гепатобіліарної системи: часто – відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази; нечасто – підвищення загального білірубіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – свербіж, висип; нечасто – кропив'янка, дерматит, надмірне потовиділення; частота невідома – бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, алопеція.

З боку нирок і сечовидільної системи: часто – підвищення азоту сечовини крові; нечасто – ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія.

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».

† Під час контрольованих клінічних досліджень, у яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У програмі із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою (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) у 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 рідко 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 із цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів MAO пов'язаний із гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби.

У пацієнтів, які отримували лінезолід у постмаркетинговий період, спостерігалися 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 летального наслідку.

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. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Вміст пакета необхідно використати одразу ж після відкриття.

Несумісність. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 300 мл у пакеті; по 1 пакету в пакеті з металізованим покриттям.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю фірма «Новофарм-Біосинтез».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 11700, Житомирська обл., Звягельський р-н, місто Звягель, вул. Житомирська, будинок 38.

Дата останнього перегляду. 05.03.2024.