

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІНФУЗОЛІД®

(INFUZOLID®)

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

1 мл розчину містить 2 мг лінезоліду (у перерахуванні на суху 100 % речовину);

допоміжні речовини: натрію цитрат дигідрат; кислота лимонна, моногідрат; натрію хлорид; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева розведена; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або жовтувата рідина. Теоретична осмолярність 290 мосмоль/л.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лінезолід — синтетичний антибактеріальний препарат, що належить до нового класу антимікробних засобів — оксазолідинонів. Він виявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно пригнічує синтез білків бактерій через унікальний механізм дії. Він безпосередньо зв'язується з рибосомами бактерій (частиною 23S субодиниці 50S) та перешкоджає утворенню функціонального ініціювального комплексу 70S (важливого компонента процесу трансляції).

Поширеність набутої резистентності окремих видів може змінюватися географічно та у часі, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли поширеність резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є такою, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Чутливі мікроорганізми. Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus**, коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, стрептококи групи C, стрептококи групи G.

Грампозитивні анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*.

Резистентні мікроорганізми. *Haemophilus influenzae*, *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 чи декількох інших класів антимікробних агентів.

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

Фармакокінетика. Інфузолід® містить лінезолід, що є біологічно активною речовиною та метаболізується до неактивних похідних.

Абсорбція. Лінезолід інтенсивно всмоктується після перорального застосування. Максимальна концентрація ($C_{\max}$) у плазмі крові досягається приблизно через 1–2 години після застосування, а абсолютна біодоступність препарату становить близько 100 %. Тому лінезолід можна застосовувати перорально або внутрішньовенно без корекції дози.

Лінезолід можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Час до досягнення $C_{\max}$ 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. Лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Приблизно 31 % лінезоліду зв'язується з білками плазми крові, і це не залежить від концентрації препарату. Об'єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить в середньому 40–50 л. Відношення концентрації лінезоліду в слині до концентрації у плазмі крові 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 % 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 канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі практично не визначається, тоді як приблизно 6 % дози препарату 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 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 з нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів з більшим ступенем важкості 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 за 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 В 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 із ураженням функції печінки тяжкого ступеня не оцінювалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами визначених мікроорганізмів: госпітальна і негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae* (застосування лінезоліду у лікуванні виразкових пролежнів не вивчали); 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 терапію.

Протипоказання.

Гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Лінезолід не слід застосовувати під час прийому будь-яких медичних препаратів, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або у разі супутнього прийому нижчезазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT₁-рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (адреналін, норадреналін), дофамінергічні сполуки (дофамін, добутамін), петидин або буспірон.

Під час застосування лікарського засобу слід припинити грудне годування (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 препаратів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, 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 і псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску у середньому на 30–40 мм рт. ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм рт. ст. під впливом виключно лінезоліду, на 14–18 мм рт. ст. під впливом виключно 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 препаратів, які виявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії. Потенційні взаємодії між лінезолідом і 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 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 препаратів.

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

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами. У пацієнтів, які отримували лінезолід і 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).

Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450. Лінезолід не зазнає метаболічних перетворень під впливом ферментативної системи цитохромів P450 і не пригнічує активність 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 шістнадцяти здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг двічі на день протягом 2,5 днів), у комбінації з рифампіцином (600 мг один раз на день протягом 8 днів) та без. Рифампіцин знижував показники C_{max} та AUC лінезоліду в середньому на 21 % та у середньому на 32 % відповідно. Механізм такої взаємодії і її клінічне значення невідомі.

Варфарин. При додаванні варфарину до терапії лінезолідом у рівноважному стані при одночасному застосуванні спостерігали 10 % зниження середнього максимального МНВ [міжнародне нормалізоване відношення], при цьому AUC МНВ знижувалося на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин і лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення цих результатів.

Антибіотики. Азтреонам. Фармакокінетика лінезоліду або азтреонаму не змінюється при одночасному застосуванні цих препаратів.

Гентаміцин. Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при одночасному застосуванні цих препаратів.

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

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

Особливості застосування.

Мієлосупресія. Під час застосування лінезоліду повідомляли про виникнення у пацієнтів мієлосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії та тромбоцитопенії). 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 супроводжується більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з молодшими пацієнтами. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний для таких пацієнтів: 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; пацієнти, курс лікування яких триває більше 10-14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, показників загального аналізу крові та, по можливості, кількості тромбоцитів. Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування треба зупинити. Винятком є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях слід проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та застосовувати 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 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. Також у післяреєстраційному періоді повідомляли про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, коли 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 за участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грампозитивними збудниками. У ході відкритого дослідження за участю пацієнтів із серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання смертності 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 вихідному рівні. Показники смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грампозитивними організмами, були схожі, але у групі лікування лінезолідом частота летальних випадків була значно вищою у пацієнтів з будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на вихідному рівні. Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом заразилися грамнегативними інфекціями 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 за 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 спричинену *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 із 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 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 і потенційні ризики.

Дисфункція мітохондрій. Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватися такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична і зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату 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 у разі супутнього прийому таких типів лікарських засобів, як: симпатоміметики прямої та непрямої дії (наприклад псевдоєфедрин); вазопресори (наприклад адреналін, норадреналін); дофамінергічні засоби (наприклад дофамін, добутамін).

Серотоніновий синдром. Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду і серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [СИЗЗС]). Тому одночасне застосування лінезоліду і серотонінергічних препаратів протипоказане (див. «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт повинен перебувати 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 або іншого препарату. 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, таких 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 більш ніж рекомендовані 28 днів, треба регулярно перевіряти зір. У разі розвитку периферичної

нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом і потенційні ризики. Можливе підвищення ризику розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами 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 інформувати лікарів, якщо у них раніше виникали судоми.

Інгібітори моноаміноксидази. Лінезолід є неселективним інгібітором MAO зворотної дії. Проте у дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не проявляє антидепресивний ефект. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування основного захворювання та/або супутнього лікуванням препаратами, які можуть нести певні ризики внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельний 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. У післяреєстраційний період повідомлялося 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. Хоча причинний зв'язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлено, пацієнтів з цукровим діабетом слід попереджати про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лінезоліду. 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 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 смерті. Під час застосування лінезоліду рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у літніх людей, у пацієнтів, які приймають діуретики, і в інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії та/або СНСАДГ. Якщо з'являються симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно припинити прийом 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 застосуванням препарату. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідні заходи.

Особливі групи пацієнтів. Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою

недостатністю слід з обережністю і лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з 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 препарату 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 гангrenoю. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Допоміжні речовини. 1 мл розчину містить 3,6 мг (1080 мг / 300 мл) натрію. Вміст натрію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим споживанням натрію.

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. Лінезолід не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

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

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

Необхідно попереджати пацієнтів про можливість розвитку запаморочення або симптомів порушення зору (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції») під час прийому лінезоліду і 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, ґрунтуються на результатах клінічних досліджень. Для деяких видів інфекцій може бути доцільна коротша тривалість лікування, але це не було оцінено у клінічних дослідженнях. Максимальна тривалість лікування — 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше ніж 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 всередину становить майже 100 %.

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

Показання	Доза та спосіб застосування		Рекомендована тривалість лікування
	Діти* від народження до 11 років	Дорослі та діти віком від 12 років	
Госпітальна пневмонія	10 мг/кг кожні 8 годин внутрішньовенно або перорально**	600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально**	10-14 діб
Негоспітальна пневмонія, зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією			
Ускладнені інфекції шкіри та її структур	10 мг/кг кожні 8 годин внутрішньовенно або перорально**	600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально**	14-28 діб
Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією			
Неускладнені інфекції шкіри та її структур	Діти віком менше 5 років: 10 мг/кг кожні 8 годин перорально**. Діти віком 5-11 років: 10 мг/кг кожні 12 годин перорально**.	Дорослі: 400 мг кожні 12 годин перорально**. Діти віком від 12 років: 600 мг кожні 12 годин перорально**	10-14 діб

* **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 з недостатньою клінічною відповіддю на препарат можна розглянути можливість застосування дози 10 мг/кг кожні 8 годин. Усі доношені новонароджені віком до 7 днів повинні отримувати дозу 10 мг/кг кожні 8 годин.

** Застосовують лінезолід в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

Вказівки щодо застосування. Лінезолід для внутрішньовенних ін'єкцій випускається в одноразових, готових до використання інфузійних пакетах. Безпосередньо перед застосуванням видалити світлозахисний пакет і провести візуальну перевірку лікарського засобу на наявність механічних домішок; протягом приблизно 1 хвилини стискати пакет, щоб упевнитися у його цілісності. Якщо пакет протікає, розчин не 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 препарати до цього розчину. При одночасному внутрішньовенному введенні лінезоліду 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 ін'єкцій слід промити інфузійним розчином, сумісним з лінезолідом 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 розчин лінезоліду вводили внутрішньовенно через Y-подібний з'єднувач разом з такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, еритроміцину лактобіонат, фенітоїн натрій і триметоприм-сульфаметоксазол. Крім того, лінезолід для внутрішньовенних ін'єкцій був хімічно несумісний з цефтріаксоном натрієм.

Застосування пацієнтам літнього віку. Немає потреби у корекції дози.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. Немає потреби в корекції дози. Оскільки приблизно 30 % дози виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, розпочатого через 3 години після введення препарату, пацієнтам, які отримують подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю. Немає потреби в корекції дози (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Застосовують з перших днів життя.

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

У новонароджених віком до 1 тижня системний кліренс лінезоліду (з 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, 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 через швидке зростання кліренсу препарату протягом перших 7 днів життя (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 препарат у дозі 600 мг кожні 12 годин, буде спостерігатися така ж сама експозиція, як і у дорослих пацієнтів при прийомі препарату в тій самій дозі.

Передозування. Специфічного антидоту немає. Не було зареєстровано випадків передозування. У разі передозування показане симптоматичне лікування разом із проведенням заходів для підтримки рівня клубочкової фільтрації. Приблизно 30 % прийнятої дози препарату 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.

Дані про побічні реакції отримано в ході клінічних досліджень, під час яких більше ніж 2000 дорослих пацієнтів застосовували рекомендовані дози лінезоліду протягом періоду до 28 днів.

Найчастіше повідомлялося про діарею (8,4 %), головний біль (6,5 %), нудоту (6,3 %) та блювання (4,0 %). Найчастішими побічними реакціями, які призводили до відміни препарату, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток обумовлених препаратом побічних реакцій.

Побічні реакції, про які повідомлялося після виходу препарату на ринок, включені до переліку нижче із зазначенням частоти виникнення як «частота невідома», оскільки частоту виникнення не можна встановити за наявними даними.

Побічні реакції, про які повідомлялося 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: вагініт. Рідко: антибіотикасоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт*.

З боку системи кровообігу та лімфатичної системи. Часто: анемія*[^]. Нечасто: лейкопенія*, нейтропенія, тромбоцитопенія*, еозинofilія. 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 невропатія*.

З боку органів зору. Нечасто: затуманений зір*. 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 аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (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, ангіоневротичний набряк, алопеція.

З боку нирок і сечовидільної системи. Часто: підвищення азоту сечовини крові. Нечасто: ниркова недостатність, підвищення рівня 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 рівня лактатдегідрогенази, креатинінкінази, ліпази, амілази або постпрандіального (не натще) рівня глюкози, зниження рівня загального білка, альбуміну, натрію та кальцію, підвищення або зниження рівня калію або бікарбонату. Нечасто: підвищення рівня натрію або кальцію, зниження рівня глюкози без голодування, підвищення або зниження рівня хлоридів.

Гематологія. Часто: підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження рівня 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, в яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. Під час застосування незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою пацієнтам з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом ≤ 28 днів, становив 2,5 % у порівнянні з 12,3 % серед пацієнтів, які лікувалися > 28 днів. Частота випадків тяжкої анемії, викликаній застосуванням лікарського засобу, що потребувала переливання крові, становила 9 % у пацієнтів, що лікувалися протягом ≤ 28 днів, та 15 % 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 післяреєстраційний період повідомляли про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору МАО зворотної дії, пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів МАО пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби.

У пацієнтів, які отримували лінезолід у післяреєстраційний 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 велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С 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 полімерному, поміщеному у пакет з металізованим покриттям.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Інфузія», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 23219, Вінницька обл., Вінницький р-н, с. Вінницькі Хутори, вул. Немирівське шосе,

6. 84A.