ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лінезолід КРКА

(Linezolid KRKA)

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 600 мг лінезоліду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до майже білого кольору овальні, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Лінезолід є синтетичним антибактеріальним засобом, який належить до нового класу протимікробних препаратів – оксазолідинонів. *In vitro* активний проти аеробних грампозитивних, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно пригнічує синтез білків у бактеріальних клітинах шляхом унікального механізму дії. Зокрема, він зв'язується з ділянкою на бактеріальній рибосомі (23S субодиниця із 50S) та перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого 70S комплексу, який є важливим компонентом процесу трансляції.

In vitro постантибіотичний ефект (ПАЕ) лінезоліду щодо золотистого стафілокока – близько 2

годин. Під час досліджень *in vivo* на моделях тварин ПАЕ становив 3,6 і 3,9 години щодо *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae* відповідно. У дослідженнях *in vivo* ключовим параметром фармакодинамічної ефективності був час, протягом якого рівень лінезоліду у плазмі крові перевищував мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для інфікованого організму.

Чутливість

Поширеність набутої резистентності окремих видів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій, може варіювати географічно та з часом. Якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь засобу, принаймні при деяких видах інфекцій, залишається під питанням, потрібно проконсультуватися з експертом.

Чутливі організми
Грампозитивні аеробні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Коагулазонегативні стафілококи *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Стрептококи групи C Стрептококи групи G **Грампозитивні анаеробні мікроорганізми:** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus* species
Резистентні організми
Haemophilus influenzae *Moraxella catarrhalis* *Neisseria* species *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* species

*Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів у затверджених клінічних показаннях.

Лінезолід у дослідженнях *in vitro* показав деяку активність проти *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, але для підтвердження клінічної ефективності даних недостатньо.

Резистентність

Перехресна стійкість

Механізм дії лінезоліду відрізняється від інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних ізолятів (метицилінстійких стафілококів, ванкоміцинстійких 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 в 23S рРНК.

Зниження чутливості до лінезоліду спостерігається при застосуванні пацієнтам з інфекціями, що важко піддаються лікуванню, та/або при застосуванні протягом тривалого часу. Повідомляли про резистентність до лінезоліду ентерококів, золотистого стафілокока і коагулазонегативних стафілококів. Як правило, це було пов’язано з тривалими курсами терапії та наявністю протезних матеріалів або необроблених абсцесів. У випадку виникнення антибіотикорезистентних бактерій в умовах стаціонарного лікування необхідно дотримуватися належних заходів щодо уникнення даних штамів.

Фармакокінетика.

Середні показники фармакокінетики лінезоліду у дорослих після однократного і багатократного перорального і внутрішньовенного застосування препарату приведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Середні (стандартне відхилення) показники фармакокінетики лінезоліду у дорослих

Доза лінезоліду	C_{max} мкг/мл	C_{min} мкг/мл	T_{max} год	AUC [1] мкг•год/мл	$t_{1/2}$ год	CL мл/хв
Таблетки по 400 мг одноразова доза[2]	8,1 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,1 (25)	5,2 (1,5)	146 (67)
кожні 12 годин	11 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,4 (33,5)	4,69 (1,7)	110 (49)
Таблетки по 600 мг одноразова доза	12,7 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,4 (39,3)	4,26 (1,65)	127 (48)
кожні 12 годин	21,2 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138 (42,1)	5,4 (2,06)	80 (29)
600 мг, внутрішньовенна ін’єкція[3] одноразова доза	12,9 (1,6)	---	0,5 (0,1)	80,2 (33,3)	4,4 (2,4)	138 (39)
кожні 12 годин	15,1 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,7 (31)	4,8 (1,7)	123 (40)
600 мг, оральна суспензія одноразова доза	11 (2,76)	---	0,97 (0,88)	80,8 (35,1)	4,6 (1,71)	141 (45)

[1]AUC для одноразової дози = $AUC_{0-¥}$, для багаторазової дози = AUC_{0-t}.

[2]Дані, нормалізовані до дози 375 мг.

[3]Дані, нормалізовані до дози 625 мг; внутрішньовенну дозу вводили за допомогою інфузії протягом 0,5 години.

C_{max} = максимальна концентрація препарату у плазмі крові; C_{min} мінімальна концентрація препарату у плазмі крові; T_{max} = час до досягнення C_{max}; AUC = площа під кривою «концентрація –час»; $t_{1/2}$ період напіввиведення; CL = системний кліренс.

Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після застосування перорально. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються 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 максимальної концентрації збільшується з 1,5 до 2,2 години, C_{max} знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за $AUC_{0-¥}$, 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 препарату. Об’єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40–50 л.

Концентрації лінезоліду визначалися у різних рідинах в обмеженої кількості добровольців у дослідженнях фази 1 після багатократного 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 за допомогою 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 опосередкується 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 лінезоліду до кінця не вивчені.

Виведення

Нениркoвий 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 вказує на пряму 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 наявний період напіввиведення.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату.

Лінезолід не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноамінооксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід), та протягом 2 тижнів після прийому таких препаратів.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску Лінезолід КРКА не слід призначати пацієнтам у таких випадках:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїдний синдром, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення;

- супутній прийом інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, трициклічних антидепресантів, агоністів 5-HT_1 рецепторів серотоніну (триптанів), прямих та непрямих симпатоміметиків (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресорів (епінефрину, норепінефрину), допамінергічних сполук (допаміну, добутаміну), петидину або буспірону.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноамінооксидази

Лінезолід є неселективним інгібітором моноамінооксидази (МАО) зворотної дії. Кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують супутнє лікування препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення МАО, обмежена. Тому, якщо неможливе здійснення пильного нагляду за пацієнтом, застосування лінезоліду не рекомендоване (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

У здорових добровольців лінезолід посилює підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Комбіноване введення 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. при застосуванні винятково лінезоліду, на 14–18 мм. рт. ст. при застосуванні винятково псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, та на 8–11 мм. рт. ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень у популяції пацієнтів з гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози препаратів, які чинять вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії

Потенційні взаємодії між лінезолідом та декстрометорфаном вивчали у дослідженні з участю здорових добровольців. При застосуванні декстрометорфану (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом не спостерігалося проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум’янець, посилене потовиділення, гіперпірексія).

Повідомляли про один випадок виникнення проявів, подібних до 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 (СІЗЗС), опіоїди, були описані випадки розвитку серотонінового синдрому. Хоча комбіноване застосування цих препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), лікування пацієнтів, для яких застосування як лінезоліду, так і серотонінергічних препаратів має вирішальне значення, описане 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).

Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому Р450

Лінезолід не зазнає метаболічних перетворень під впливом ферментативної системи цитохромів Р450 та не пригнічує функції жодного з клінічно значущих ізоформ цитохрому Р450 людини (1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1, 3А4). Аналогічно, лінезолід не спричиняє індукції ізоферментів цитохрому Р450 у щурів. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються цими основними ферментами.

Рифампіцин. Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали у шістнадцяти здорових дорослих добровольців чоловічої статі, які застосовували лінезолід по 600 мг двічі на добу протягом 2,5 дня у комбінації з рифампіцином по 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 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 (міжнародного нормалізованого співвідношення) при одночасному застосуванні, при цьому AUC МНС знижувалась на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення, якщо воно є.

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.

Антиоксиданти

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

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Повідомляли про випадки мієлосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії і тромбоцитопенії) у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід. Після відміни лінезоліду значення порушених гематологічних показників поверталися до рівня, який спостерігався до початку лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду супроводжується більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з молодшими пацієнтами Ймовірно, ризик розвитку цих ефектів пов’язаний із тривалістю лікування. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) та

пацієнтів із помірною печінковою недостатність можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний у таких групах пацієнтів: пацієнти з уже наявною 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 або пацієнтів зі середньою та тяжкою формою печінкової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більш ніж 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів потрібно у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, проведення загального аналізу крові та, по можливості, з контролем кількості тромбоцитів.

Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування слід зупинити, за винятком випадів, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях потрібно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та застосовувати відповідні стратегії лікування.

Крім того, рекомендовано щотижня проводити загальний аналіз 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 пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення тяжкої анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові.

Повідомляли також про випадки сидеробластної анемії. 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 початковому рівні.

Показники смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно 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 вихідному 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 препарату. 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 за відсутності інших варіантів лікування (див. розділ «Показання»). За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

Діарея та коліт, пов’язані з застосуванням антибіотиків

При застосуванні майже усіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід, повідомляли про виникнення діареї та коліту, пов’язаних із застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт, та діарею, пов’язану з *Clostridium difficile*, 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’язаний із застосуванням антибіотиків, або при підтвердженні 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.

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску

За винятком випадків, коли можливе спостереження ймовірного підвищення артеріального тиску у пацієнтів, лінезолід не слід призначати пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або одночасно з такими лікарськими засобами як прямі та непрямі симпатоміметики (наприклад, псевдоефедрин), вазопресори (наприклад, епінефрин, норепінефрин), дофамінергічні засоби (наприклад, дофамін, добутамін).

Гіпоглікемія

Повідомлення, отримані у післяреєстраційний період, свідчать про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору МАО зворотної дії, у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів МАО пов’язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які застосовують інсулін або гіпоглікемічні препарати. Хоча причинний зв’язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлений, пацієнтів з цукровим діабетом слід попередити про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лінезоліду.

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

Лактатацидоз

При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактатацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивну 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 лактатацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату протягом більше 28

днів.

Серотоніновий синдром

Надходили 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»). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з цим застосування серотонінергічних препаратів має клінічне значення. У таких випадках пацієнт має знаходитися під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення симптомів лікарю слід розглянути можливість відміни того або іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптомів відміни.

Рабдоміоліз

Повідомлялося про випадки рабдоміолізу при застосуванні лінезоліду. Лінезолід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку рабдоміолізу. Якщо спостерігаються ознаки або симптоми рабдоміолізу, слід припинити застосування лінезоліду та розпочати відповідну терапію.

Гіпонатріємія та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ)

Гіпонатріємія та/або СНАДГ спостерігалися у деяких пацієнтів, які приймали лінезолід. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів із ризиком гіпонатріємії, наприклад, дюдям літнього віку або іншим пацієнтам, які приймали лікарські засоби, що можуть знизити рівень натрію в крові (наприклад, тіазидні діуретики такі як гідрохлоротіазид).

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

У пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом, спостерігався розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії та неврит зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору. Більшість таких пацієнтів отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд пацієнта в офтальмолога. Якщо пацієнт приймає препарат Лінезолід КРКА протягом більше 28 днів, йому необхідно регулярно перевіряти зір.

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

Можливе зростання ризиків розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які проходять або нещодавно проходили лікування антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.

Судоми

Повідомляли про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. У більшості випадків такі пацієнти мали судоми в анамнезі, тому 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 чинить пригнічувального впливу. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду пацієнтам з основними захворюваннями та/або при супутньому лікуванні препаратами, при яких виникають певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому, якщо неможливо проводити пильне спостереження за пацієнтом, застосування лінезоліду не рекомендоване (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

Пацієнтам слід рекомендувати уникати споживання великої кількості продуктів, багатих на тирамін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Суперінфекція

Вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору не вивчали у клінічних випробуваннях.

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 відповідних заходів.

Особливі групи пацієнтів

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

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у ситуаціях, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Стать

Немає необхідності в корекції дози препарату залежно від статі.

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. Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

Клінічні випробування

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

Досвід застосування лінезоліду для лікування пацієнтів з діабетичними ураженнями стоп, пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангреною обмежений.

Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу

Малоймовірно, що застосування препарату Лінезолід КРКА для лікування недіагностованої бактеріальної інфекції або з профілактичною метою принесе шкоду пацієнтові або збільшить ризик появи бактерій, резистентних до лікарського засобу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності. Немає достатніх даних щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам. 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 на час лікування препаратом.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Рекомендації щодо тривалості лікування, 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 ніж 28 днів не були вивчені.

Не потрібно підвищення рекомендованих доз або тривалості лікування у разі інфекцій, які супроводжуються бактеріємією.

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

Таблиця 2

Показання	Доза та спосіб застосування	Рекомендована тривалість лікування (діб поспіль)
	Дорослі та діти (віком від 12 років)	
Нозокоміальна пневмонія	600 мг перорально кожні 12 годин	10–14
Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Ускладнені інфекції шкіри та її структур		
Інфекції, спричинені *Enterococcus faecium*, резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	600 мг перорально кожні 12 годин	14–28
Неускладнені інфекції шкіри та її структур	Дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин* Діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин	10–14

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

Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу.

Застосування пацієнтам літнього віку: немає потреби в корекції дози.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю (зокрема з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв). Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду акумулюються у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, тому для пацієнтів із нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, для пацієнтів із нирковою недостатністю і ризиком накопичення метаболітів слід зважити доцільність застосування лінезоліду. Лінезолід і два його метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу, але концентрації цих метаболітів все ще значно вищі після діалізу, ніж ті, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок або легкою або помірною нирковою недостатністю. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня. Оскільки через 3 години після введення препарату приблизно 30 % дози виводиться протягом тригодинного сеансу гемодіалізу, лінезолід слід застосовувати після гемодіалізу.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю: немає потреби в корекції дози. Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана користь від лікування перевищує потенційні ризики.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі призначати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Специфічний антидот невідомий.

Не було зареєстровано випадків передозування.

У разі передозування показане симптоматичне лікування з проведенням заходів щодо 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 первинних метаболіти лінезоліду також виводяться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

У таблиці нижче наведено перелік побічних реакцій із зазначенням частоти, що отримані у процесі клінічних досліджень з участю 6000 дорослих пацієнтів, які отримували рекомендовані дози препарату Лінезолід КРКА протягом періоду до 28 днів.

Найчастіше повідомлялося про діарею (8,9 %), нудоту (6,9 %), блювання (4,3 %) та головний біль (4,2 %).

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток зумовлених препаратом побічних реакцій.

Побічні реакції, про які повідомлялося в постмаркетинговий період, включені до переліку нижче із зазначенням частоти виникнення як «частота невідома», оскільки частоту виникнення не можна встановити за наявними даними.

Частота побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Система органів	Часто (≥ 1/100, < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)	Рідко (≥1/10000, < 1/1000)	Дуже рідко (< 1/10000)	Частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних)
Інфекції та інвазії	Кандидоз (зокрема оральний та вагінальний) або грибкові інфекції	Антибіотико-асоційовані коліти, включаючи псевдомемб-ранозний коліт[1], вагініт			
З боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Анемія[1,4], тромбоцитопенія[1]	Панцитопенія[1], еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія	Сидеробластна анемія[1]		Мієлосупресія
З боку імунної системи			Анафілаксія		
З боку метаболізму та харчування		Гіпонатріємія	Лактатацидоз[1]		
З боку психіки	Безсоння				
Неврологічні розлади	Головний біль, перверсії смаку (металічний присмак), запаморочення	Периферична нейропатія[1], гіпестезія, парестезія, судоми[1]			Серотоніновий синдром[2]
З боку органів зору		Затуманення зору[1], зорова нейропатія[1]	Дефект поля зору[1]		Неврит зорового нерва[1], втрата зору[1], зміна зорового чуття[1], зміна сприйняття кольору[1]
З боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах			
З боку серця		Аритмія (тахікардія)			
З боку судин	Гіпертензія	Флебіт, тромбофлебіт, транзиторна ішемічна атака			
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, нудота, блювання, локальний або загальний біль у животі, запор, диспепсія	Сухість у роті, гастрит, панкреатит, глосит, послаблення випорожнень, стоматит, розлади або зміна кольору язика	Знебарвлення поверхні зубів		
З боку гепато-біліарної системи	Відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або лужної фосфатази	Підвищення загального білірубіну			
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж, висипання	Ангіоедема, дерматит, надмірне потовиділення, кропив’янка	Токсичний епідермальний некроліз[4], синдром Стівенса–Джонсона[4], гіперчутливість, васкуліт		Алопеція
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			Рабдоміоліз		
З боку нирок і сечовивідної системи	Підвищення азоту сечовини крові	Поліурія, підвищення креатиніну, ниркова недостатність			
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		Вульвовагінальні порушення			
Загальні розлади та порушення у місці введення	Гарячка, локалізований біль	Пропасниця, втома, підвищення спраги			

Дослідження	*Біохімія* Підвищення лактатдегідрогенази, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози (без голодування). Зниження загального рівня білка, альбуміну, натрію та кальцію. Підвищення або зниження рівня калію або бікарбонату. *Гематологія* Підвищення вмісту нейтрофілів або еозинофілів. Зниження рівня гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів. Підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів	*Біохімія* Підвищення рівня натрію або кальцію. Зниження рівня глюкози (без голодування). Підвищення або зниження рівня хлоридів. *Гематологія* Підвищення кількості ретикулоцитів. Зниження кількості нейтрофілів			

[1]Див. розділ «Особливості застосування».

[2]Див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

[3]Частота побічних реакцій оцінюється з використанням "The Rule of 3".

[4]Під час контрольованих клінічних досліджень, в яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У разі застосування 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) 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 пацієнтів, які лікувалися протягом > 28 днів.

Діти

Дані про безпеку лікарського засобу отримані в ході клінічних дослідженнях за участю понад 500 дітей (від народження до 17 років), не вказують на те, що профіль безпеки лінезоліду дітей відрізняється від профілю безпеки дорослих пацієнтів.

Звітування 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 до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 одному блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.