

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІЗОМАК 600

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); повідон; олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована; кросповідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; гідроксипропілметилцелюлоза; тальк; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки у формі капсули, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 субодинаця із 50S) та перешкоджає утворенню функціонального 70S ініціюючого комплексу, який є важливим компонентом процесу трансляції. *In vitro* постантибіотичний ефект (ПАЕ) лінезоліду щодо золотистого стафілокока становить приблизно 2 години. 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 в

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 лікарського засобу, принаймні при деяких видах інфекцій, залишається під питанням, потрібно проконсультуватися з експертом.

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

* 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 щодо мікроорганізмів, стійких до одного чи декількох інших класів антимікробних агентів.

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

Зниження чутливості до лінезоліду спостерігається при застосуванні препарату пацієнтам з інфекціями, що важко піддаються лікуванню, та/або при застосуванні його протягом тривалого часу. Повідомлялось про резистентність до лінезоліду ентерококів, золотистого стафілокока і коагулазонегативних стафілококів. Зазвичай 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.

Препарат Лізомак 600 містить лінезолід, що є біологічно активною речовиною та метаболізується до неактивних похідних.

Абсорбція

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

Лінезолід можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Час до досягнення максимальної концентрації збільшується з 1,5 до 2,2 години, а 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 препарату. Об'єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40-50 л.

Після багатократного введення концентрацію лінезоліду визначали в різних рідинах в обмеженої кількості учасників-добровольців у дослідженнях фази 1. 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 окиснення 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 окиснення в умовах *in vitro*. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що лінезолід мінімально метаболізується з можливою участю у цьому процесі системи цитохрому людини P450. Проте метаболічні шляхи 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 вказує на канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі майже 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 вищим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Фармакокінетика лінезоліду та двох його метаболітів також була досліджена у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які знаходяться на гемодіалізі. У дослідженні ТСНН 14 пацієнтів отримували 600 мг лінезоліду кожні 12 годин протягом 14,5 дня. Оскільки незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, то для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити доцільність застосування лінезоліду пацієнтам при наявності ниркової недостатності і потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася у 7 пацієнтів із порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А або Б за шкалою Чайлда-П'ю). На підставі наявних даних для пацієнтів із порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не оцінювалася.

Діти (віком до 18 років). У дітей (віком від 12 до 17 років) фармакокінетика лінезоліду була подібна до такої у дорослих при застосуванні препарату у дозі 600 мг. Таким чином, у підлітків, які застосовуватимуть препарат у дозі 600 мг кожні 12 годин щоденно, буде спостерігатися така ж сама експозиція, як і у дорослих осіб, які отримуватимуть препарат в тій самій дозі.

У дітей віком від 1 тижня до 12 років застосування препарату у дозі 10 мг/кг кожні 8 годин щоденно забезпечує експозицію, яка наближається до такої, що досягається у дорослих при призначенні їм препарату в дозі 600 мг 2 рази на добу.

У новонароджених віком до 1 тижня системний кліренс лінезоліду (залежно від маси тіла) швидко підвищується протягом першого тижня життя. Тому новонароджені, яким застосовують лінезолід у дозі 10 мг/кг кожні 8 годин будуть мати вищу системну експозицію у перший день життя. Однак протягом першого тижня життя не очікується надлишкової акумуляції препарату в такому режимі дозування, оскільки кліренс препарату швидко підвищується протягом означеного періоду.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика лінезоліду в осіб віком від 65 років суттєво не змінюється.

Жінки. Для жінок характерний нижчий об'єм розподілу, ніж для чоловіків, а середній кліренс (скоригований за масою тіла) знижений приблизно на 20 %. Концентрація лінезоліду в плазмі крові вища у жінок, що частково може пояснюватися різницею у масі тіла. Проте, оскільки середнє значення періоду напіввиведення у чоловіків та жінок суттєво не відрізняється, не очікується, що концентрація у плазмі крові жінок суттєво перевищуватиме ту, що добре переноситься, отже, корекцію дози проводити не потрібно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, 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 agalactia* (лікарський засіб 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 штамми *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату.

Лінезолід не застосовують пацієнтам, які приймають будь-які лікарські засоби, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), та протягом двох тижнів після їх прийому.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами як неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення або

одночасно з прийомом нижчезазначених препаратів:

інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT₁ рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази (MAO)

Лінезолід є слабким оборотним неселективним інгібітором MAO. Дані із досліджень взаємодії між препаратами та безпеки лінезоліду при одночасному застосуванні пацієнтам, які супутньо приймають препарати, що можуть пригнічувати MAO, обмежені. Тому застосування препарату не рекомендовано, за винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження за станом пацієнта.

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

У нормотензивних здорових добровольців, які отримували лінезолід, спостерігалось незначне минуше посилення пресорного ефекту псевдоефедрину гідрохлориду або фенілпропаноламіну гідрохлориду. Супутнє застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну призводить до підвищення середнього систолічного артеріального тиску на 30-40 мм рт. ст., порівняно з підвищенням на 11- 15 мм рт. ст. при застосуванні лише лінезоліду, на 14-18 мм рт. ст. - при застосуванні лише псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, на 8-11 мм рт. ст. - при застосуванні плацебо. Подібні дослідження в осіб з артеріальною гіпертензією не проводилися. Рекомендовано знижувати початкову дозу адренергічних засобів, таких як допамін або агоністи допаміну, та поступово титрувати до досягнення бажаної клінічної відповіді. Дуже рідко повідомлялося про випадки серотонінового синдрому при одночасному застосуванні лінезоліду та серотонінергічних засобів.

Потенційні серотонінергічні взаємодії

При застосуванні декстрометорфану (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом не спостерігалось проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія). Повідомлялося 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 (СИЗС), були описані випадки розвитку серотонінового синдрому. Хоча комбіноване застосування цих препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), лікування пацієнтів, для яких лікування як лінезолідом, так і серотонінергічними препаратами 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 ніж 100 мг, не спостерігали значного вазопресорного ефекту. Це свідчить про необхідність уникати лише надлишкового споживання продуктів та напоїв з великим вмістом тираміну (зрілих сирів, дріжджових екстрактів, недистильованих алкогольних напоїв та ферментованих продуктів зі соєвих бобів, таких як соєвий соус).

Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450

Лінезолід не є індуктором цитохрому P450 (CYP450). Крім того, лінезолід не інгібує активність клінічно значущих ізоформ CYP (наприклад, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) у людини. 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, яким вводили лінезолід (600 мг 2 рази на добу протягом 2,5 дня) у комбінації з рифампіцином (600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів) та без. Рифампіцин знижував показники C_{max} та AUC 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 міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при одночасному застосуванні, при цьому AUC МНС знижувалася на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення, якщо воно є.

Антибіотики: азтреонам або гентаміцин

Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася при одночасному застосуванні з азтреонамом або гентаміцином.

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

Антиоксиданти

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

Сильні індуктори CYP 3A4

Рифампін: одночасне застосування рифампіну і лінезоліду призводило до зниження C_{max} лінезоліду на 21 % і зниження AUC лінезоліду на 32 %. Клінічна значущість цієї взаємодії не встановлена. Механізм цієї взаємодії повністю не вивчений і може бути пов'язаний з індукцією печінкових ферментів.

Особливості застосування.

Лінезолід є оборотним неселективним інгібітором MAO, проте в дозах, що застосовуються для антибактеріальної терапії, препарат не виявляє антидепресивного ефекту. Дані щодо взаємодії та безпеки препарату за умови призначення пацієнтам із супутніми захворюваннями або пацієнтам, які приймають супутні препарати, які можуть пригнічувати MAO, обмежені. Тому за описаних обставин застосовувати препарат не рекомендовано, окрім випадків, коли є можливість ретельного спостереження за пацієнтом.

Пацієнтів слід попередити про необхідність утримуватися від вживання їжі, багатої на тирамін.

Міелосупресія

Повідомлялося про випадки міелосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії та тромбоцитопенії) у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід. Після відміни лінезоліду порушені гематологічні показники 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. 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 групах пацієнтів: пацієнти з уже наявною анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівень 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 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 міелосупресія, лікування слід зупинити за винятком випадків, 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 рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від початкових показників аналізу крові.

Сидеробластна анемія

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. Повідомлялося 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 летальності у клінічному дослідженні з участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грампозитивними збудниками

У процесі відкритого дослідження з участю пацієнтів із серйозними

внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання летальності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкоміцином/диклоксациліном/оксациліном (78 з 363 (21,5 %) проти 58 з 363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на показник летальності була наявність грампозитивної інфекції на початковому рівні.

Показники летальності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими винятково грампозитивними організмами, були схожі (переважне співвідношення 0,96; 95 % довірчий інтервал: 0,58-1,59), але у групі лікування лінезолідом частота летальних випадків була значно вищою ($p=0,0162$) у пацієнтів з будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на початковому рівні (переважне співвідношення 2,48; 95 % ДІ: 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 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 всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід, були описані випадки розвитку псевдомембранозного коліту. Таким чином, важливо враховувати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких після введення будь-якого антибактеріального препарату розвивається діарея. При підозрі на розвиток коліту, пов'язаного із застосуванням антибіотиків, або при підтвердженні цього діагнозу може бути виправданим припинення лікування лінезолідом і вжиття відповідних заходів.

При застосуванні майже усіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід, повідомлялося 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 в пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається діарея. У разі наявності підозри на діарею чи 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 за пацієнтами на предмет підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам із 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).

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

Находили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти, такі як СИЗЗС. 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 вирішальне значення. У таких випадках пацієнт має знаходитись 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 чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптомів відміни.

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

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

Усім 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 Лізомак 600 протягом більше ніж 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

Повідомлялося 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 MAO

Лінезолід є неселективним інгібітором MAO зворотної дії. Проте в дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не має пригнічувального впливу. У дослідженнях взаємодії лікарських засобів 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 MAO. 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»).

Гіпоглікемія

Повідомлення, отримані у післяреєстраційний період, свідчать про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітора MAO зворотної дії, у пацієнтів 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 лінезоліду.

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

Суперінфекція

Вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору не вивчали у процесі 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 препарату. У разі виникнення суперінфекції під час лікування слід вживати відповідних заходів.

Особливі групи пацієнтів

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю слід з

обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у ситуаціях, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик (див. розділ «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

Досвід застосування лінезоліду для лікування пацієнтів із пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангrenoю обмежений.

Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу

Малоймовірно, що застосування препарату Лізомак 600 для лікування недиагностованої бактеріальної інфекції або з профілактичною метою принесе шкоду пацієнтові або збільшить ризик появи бактерій, резистентних до лікарського засобу

До складу таблеток входить олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована, що може спричиняти розлад шлунка та діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності. Дані щодо застосування препарату Лізомак 600 вагітним жінкам обмежені. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людини наявний. Лізомак 600 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 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 та рекомендувати їм не керувати автомобілем і 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 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.

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 потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при застосуванні перорально складає майже 100 %.

Дози, рекомендовані для дорослих та підлітків (віком від 12 років)

Показання	Доза та спосіб застосування Дорослі та діти (віком від 12 років)	Рекомендована тривалість лікування (діб поспіль)
Нозокоміальна пневмонія Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	10-14
Ускладненні інфекції шкіри та її структур Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	14-28
Неускладненні 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

*- Застосовують препарат в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

Максимальна доза не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу.

Застосування пацієнтам літнього віку: немає потреби в корекції дози.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю: немає потреби в корекції дози.

Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (зокрема із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв): немає потреби в корекції дози. Через невідоме клінічне значення вищої системної експозиції (до 10 разів) двох основних метаболітів лінезоліду у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю препарат слід призначати з особливою обережністю цим пацієнтам та лише у тому разі, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.

Приблизно 30 % від застосованої дози лінезоліду виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, тому таким пацієнтам препарат призначають після діалізу. Основні метаболіти лінезоліду в певній кількості видаляються з організму при проведенні гемодіалізу, проте концентрації цих метаболітів після процедури діалізу все ж лишаються значно вищими, ніж ті, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з незначно чи помірно вираженою нирковою недостатністю.

Таким чином, лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, та лише у тому разі, коли очікувана користь від терапії переважатиме потенційний ризик.

На сьогодні немає клінічного досвіду застосування лінезоліду пацієнтам, які перебувають на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі чи альтернативному лікуванні з приводу ниркової недостатності (іншому, ніж гемодіаліз).

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю: корекція дози не потрібна. Проте клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується застосовувати лінезолід таким пацієнтам лише тоді, коли очікувана користь від лікування переважатиме потенційний ризик.

Діти.

Препарат не призначають дітям віком до 12 років.

Передозування.

Не було зареєстровано випадків передозування.

Лікування. Специфічний антидот невідомий.

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.

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих із клінічних досліджень, в яких більше 2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози препарату терміном до

28 днів.

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

Додаткові 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 повідомляли протягом лікування, наведено нижче за такою класифікацією частоти: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($> 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($> 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($> 1/10000$) і частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Інфекції та інвазії: часті – кандидоз, оральний кандидоз, вагінальний кандидоз, грибкові інфекції; нечасті – вагініт; рідкі – антибіотикоасоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт*.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часті – анемія*†; нечасті – лейкопенія*, нейтропенія, тромбоцитопенія*, еозинофілія; рідкі – панцитопенія*; частота невідома – мієлосупресія*, сидеробластна анемія*.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілаксія.

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

З боку психіки: часті – безсоння.

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

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

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

З боку серця: нечасті – аритмія (тахікардія).

З боку судин: часті – артеріальна гіпертензія; нечасті – транзиторна ішемічна атака, флебіт, тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часті – діарея, нудота, блювання, локальний або

генералізований біль у животі, запор, диспепсія; нечасті – панкреатит, гастрит, здуття живота, сухість у роті, глосит, часті рідкі випорожнення, стоматит, розлади або зміна кольору язика; рідкі – знебарвлення поверхні зубів.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – свербіж, висип; нечасті – 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: часті – підвищення азоту сечовини крові; нечасті – ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті – вульвовагінальні порушення.

Загальні розлади та порушення у місці введення: часті – гарячка, локалізований біль; нечасті – озноб, втома, біль у місці ін'єкції, спрага.

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

* Див. розділ «Особливості застосування».

** Див. розділи «Протипоказання» та «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 по гуманітарній програмі (compassionate use) з участю пацієнтів з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями, відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом ≤ 28 днів, становив 2,5 % (33 з 1326) порівняно з 12,3 % (53 з 430), які лікувалися > 28 днів. Співвідношення зафіксованих випадків тяжкої анемії, спричиненої застосуванням лікарського засобу, що потребувало переливання крові, становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом ≤ 28 днів, та 15 % (8 з 53) у тих, хто лікувався протягом > 28 днів.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 таблетки у стрипі, по 1 стрипу в картонній упаковці;

по 10 таблеток у стрипі, по 1 або 6, або 10 стрипів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101

Індія.