ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗИВОКС

(ZYVOX®)

Склад:

діюча речовина: linezolid;

1 мл розчину містить 2 мг лінезоліду;

допоміжні речовини: натрію цитрату дигідрат, кислота лимонна безводна, глюкоза, моногідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий розчин практично без видимих часток від безбарвного до жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Загальні характеристики.

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

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від

застосування лікарського засобу, принаймні по відношенню до деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Чутливі мікроорганізми

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

Грампозитивні анаеробні мікроорганізми: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus* species.

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

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

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

Перехресна резистентність

Механізм дії лінезоліду відрізняється від такого 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.

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

Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після перорального застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1–2 години після застосування, а абсолютна біодоступність 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, і 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 в середньому 40–50 л.

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

Виведення

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 складає чисту канальцеву реабсорбцію. Лінезолід в 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, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити доцільність застосування лінезоліду пацієнтам при наявності ниркової недостатності і потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася у 7 пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А або Б за шкалою Чайлда – П’ю). На підставі наявних даних для пацієнтів 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.

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

- нозокоміальна пневмонія;

- 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.* Зивокс 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.

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

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента препарату.

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

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або одночасно з прийомом нижчезазначених препаратів:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення.

- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT_1 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. р. «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. 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 та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 30–40 мм. рт. ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм. рт. ст. під впливом 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 за 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 та декстрометорфаном вивчали у дослідженні за 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, гіперпіреxсія).

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 (СІЗЗС)), повідомлялося 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 та тирамін у кількості менш ніж 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 цитохромів Р450 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 Cmax та AUC лінезоліду в середньому на 21 % (90 % ДІ 15, 27) та у середньому на 32 % (90 % ДІ 27, 37) відповідно. Механізм такої взаємодії та її клінічне значення невідомі.

Варфарин. при додаванні варфарину до курсу лікування лінезолідом у рівноважному стані спостерігали 10 % зниження середнього максимального МНС 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, 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 та ванкоміцином, гентаміцином, рифампіном, іміпенем-циластатином, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

Антиоксиданти

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

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Повідомлялося про виникнення мієлосупресії (зокрема анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів, під час застосування лінезоліду. У таких випадках після відміни лінезоліду порушені гематологічні показники поверталися до рівня, який спостерігався до початку лікування. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов’язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватись більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з більш молодими 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 у 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 більш ніж 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, за можливості, кількості тромбоцитів.

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

Крім того, 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 вихідних показників аналізу крові.

У дослідженнях із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу по гуманітарній програмі (compassionate use) в групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 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 більш ніж 28 днів.

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

Дисбаланс показників смертності у клінічному дослідженні 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 (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 із застосуванням антибіотиків

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

Лактоацидоз

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

Дисфункція мітохондрій

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

Потенційні взаємодії, що спричинюють підвищення артеріального тиску

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

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)). Тому, одночасне застосування лінезоліду та 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 знаходитись під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни.

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, та неврит зорового нерва, які іноді прогресували до втрати зору, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс. Такі повідомлення у першу чергу стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про виникнення симптомів порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадіння частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд з направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає Зивокс протягом більш ніж рекомендовані 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір.

У разі розвитку периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування Зивоксом та 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

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

Інгібітори моноаміноксидази

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

Гіпоглікемія

Повідомлення, отримані у післяреєстраційний період, свідчать про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору 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. 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 або перорального гіпоглікемічного засобу або припинення застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну чи лінезоліду.

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

У пацієнтів, які отримували лінезолід у постмаркетинговий період, 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. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у літніх людей, у пацієнтів, які приймають діуретики, та в інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії та/або СНСАДГ під час застосування лікарського засобу Зивокс. Якщо з'являються ознаки та симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно припинити прийом лікарського засобу і вжити відповідних підтримувальних заходів.

Суперінфекція

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

Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, протягом клінічних досліджень спостерігали виникнення кандидозу, пов'язаного із застосуванням препарата. У разі виникнення суперінфекцій 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 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 гангреною. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Допоміжні речовини

1 мл розчину містить 45,7 мг (тобто 13,7 г/300 мл) глюкози. Це слід враховувати при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом або іншими станами, пов'язаними з непереносимістю глюкози. 1 мл розчину також містить 0,38 мг (114 мг/300 мл) натрію. Вміст натрію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим споживанням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Застосування під час годування груддю. 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 роботі з 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 та не працювати з іншими механізмами у разі виникнення цих симптомів.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Максимальна тривалість лікування – 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду

довше 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 Зивоксу для внутрішньовенних інфузій, можуть бути переведені на лікування Зивоксом для перорального застосування. У такому разі підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100 %.

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

<table>
<tr><th rowspan="2">Показання</th><th colspan="2">Доза та спосіб застосування</th><th rowspan="2">Рекомендована тривалість лікування (діб поспіль)</th></tr>
<tr><th>Пацієнти дитячого віку[†] (від народження до 11 років)</th><th>Дорослі та діти (віком від 12 років)</th></tr>
<tr><td>Госпітальна пневмонія</td><td rowspan="3">10 мг/кг внутрішньовенно або перорально[‡] кожні 8 годин</td><td rowspan="3">600 мг внутрішньовенно або перорально[‡] кожні 12 годин</td><td rowspan="3">10–14</td></tr>
<tr><td>Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)</td></tr>
<tr><td>Ускладнені інфекції шкіри та її структур</td></tr>
<tr><td>Інфекції, спричинені Enterococcus faecium, резистентним до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією</td><td>10 мг/кг внутрішньовенно або перорально[‡] кожні 8 годин</td><td>600 мг внутрішньовенно або перорально[‡] кожні 12 годин</td><td>14–28</td></tr>
<tr><td>Неускладнені інфекції шкіри та її структур</td><td>Діти віком менше 5 років: 10 мг/кг перорально[‡] кожні 8 годин.
діти віком 5–11 років: 10 мг/кг перорально[‡] кожні 12 годин</td><td>Дорослі: 400 мг перорально[‡] кожні 12 годин.
Діти віком від 12 років: 600 мг перорально[‡] кожні 12 годин</td><td>10–14</td></tr>
</table>

[†]**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 пацієнти віком до 7 днів повинні отримувати дозу 10 мг/кг кожні 8 годин.

[‡]Застосовують препарат в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

Вказівки щодо застосування.

Зивокс для внутрішньовенних ін’єкцій випускається в одноразових, готових до використання інфузійних пакетах. Безпосередньо перед використанням видалити захисну упаковку із фольги і провести візуальну перевірку лікарського засобу на наявність механічних домішок; протягом приблизно 1 хвилини стискати пакет, щоб впевнитися в його цілісності. Якщо пакет протікає, розчин не використовують 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 введенні препарату Зивокс для внутрішньовенних ін’єкцій 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 препарату Зивокс для внутрішньовенних ін’єкцій слід промити інфузійним розчином, сумісним з препаратом Зивокс та з іншим препаратом, який вводиться через цю систему.

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

Основні випадки несумісності

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

Застосування пацієнтам літнього віку. Немає потреби в 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 отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу. (див. р. *«Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»*).

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

У дітей віком від 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 щоденно, 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 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 основних метаболіти лінезоліду також виводяться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих в ході клінічних досліджень, під час яких більше ніж 2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози препарату Зивокс 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 (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 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*.

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

Розлади з боку імунної системи: частота невідома – анафілаксія.

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

Розлади з боку психіки: часто – безсоння.

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

Розлади 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*.

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

Розлади з боку серця: нечасто – аритмія (тахікардія).

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

Розлади з боку 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.

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

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

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

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – вульвовагінальні порушення.

Загальні розлади та порушення в місці введення: часто – гарячка, локалізований біль; нечасто – озноб, втома, біль у місці ін’єкції, спрага.

Дослідження. Біохімія: часто – підвищення лактатдегідрогенази, креатинінкінази, ліпази, амілази або постпрандіального (не натще) рівня глюкози, зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію, підвищення або зниження калію або бікарбонату; нечасто – підвищення натрію або кальцію, зниження глюкози без голодування, підвищення

або зниження хлоридів. Гематологія: часто – підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; нечасто – підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів.

* Див. розділ «Особливості застосування».

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

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

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору 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 постмаркетинговий період, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. У зазначених випадках ознаки та симптоми включали сплутаність свідомості, сонливість, загальну слабкість, а у тяжких випадках призводили до дихальної недостатності і навіть смерті.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров’я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції відповідно до локальної системи звітності.

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 100 мл в системі для внутрішньовенного введення; по 1 системі в упаковці з ламінованої фольги з маркуванням українською та англійською мовами;

по 300 мл в системі для внутрішньовенного введення; по 1 системі в упаковці з ламінованої фольги з маркуванням українською та англійською мовами.

Категорія відпуску. за рецептом.

Виробник.

ХП Халден Фарма АС / HP Halden Pharma AS.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Свінесандсвеін 80, Халден, 1788, Норвегія / Svinesundsveien 80, Halden, 1788, Norway.