ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАЕН®

(LION®)

Склад:

діюча речовина: лінезолід (linezolid);

1 таблетка містить лінезоліду 600 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль частково прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, покриття Opadry 03B58600 білий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, гладенькі з обох боків двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Загальні характеристики.

Лінезолід є синтетичним антибактеріальним засобом, що належить до нового класу протимікробних препаратів – оксазолідинонів.

Він проявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних 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 70S ініціюючого комплексу, який є важливим компонентом процесу трансляції.

Чутливість.

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 стосовно 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 sp.*

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

*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 у цих випадках.

Резистентність.

Перехресна резистентність.

Механізм дії лінезоліду відрізняється від такого інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних штамів (метицилінрезистентних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів, а також пеніцилін- та еритроміцинрезистентних стрептококів) *in vitro* показують, що лінезолід зазвичай активний щодо мікроорганізмів, стійких до одного або декількох інших класів антимікробних препаратів.

Резистентність до лінезоліду пов’язана з точковими мутаціями в 23S рРНК.

Фармакокінетика.

Лінезолід, діюча речовина препарату Лаен®, є біологічно активною речовиною, що метаболізується з утворенням неактивних похідних.

Абсорбція.

Лінезолід швидко абсорбується після перорального застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому препарату. Абсолютна біодоступність лінезоліду при пероральному прийомі майже 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, а C_{max} знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за AUC0-∞, подібна в обох випадках.

Розподіл в організмі.

Дослідження фармакокінетики показали, що лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Ступінь зв'язування з білками плазми крові − приблизно 31 % та 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 у слині та поті до концентрації у плазмі крові становить 1,2:1 та 0,55:1 відповідно.

Метаболізм.

Лінезолід переважно метаболізується шляхом окиснення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбоксильної кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксиоцтової кислоти (А) та метаболіту гідроксиетилгліцину (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 повністю 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 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 спостерігається при підвищенні дози лінезоліду. Очевидно, це є наслідком нижчого ниркового та нениркового кліренсу при вищих концентраціях лінезоліду. Проте ця різниця в кліренсі є незначною та не впливає на явний період напіввиведення.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

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 з порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А чи В за шкалою Чайлда–П'ю). На підставі наявних даних для пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів із порушенням 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 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 *Enterococcus faecium,* включно з інфекціями, що супроводжуються бактеріємією.

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

Протипоказання.

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

Одночасний прийом будь-яких лікарських засобів, які пригнічують моноамінооксидазу А та В (таких як фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.

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

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

- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT_1 рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включно з адренергічними бронходилататорами, псевдоефедрином, фенілпропаноламіном), 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.

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) оборотної дії. Існують дуже обмежені дані 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 із нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Одночасне застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 30–40 мм рт. ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм рт. ст. під впливом винятково лінезоліду, на 14–18 мм рт. ст. під впливом винятково псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, та на 8–11 мм рт. ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень з участю пацієнтів із гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози препаратів, які мають вазопресорний вплив, включно з дофамінергічними препаратами, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії.

Є дані про відсутність проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія) у здорових добровольців, які отримували декстрометорфан (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом або без нього. Однак у постмаркетинговому періоді 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, включно з антидепресантами (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)) та опіоїди, були описані 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 із 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 є індуктором цитохрому Р450 (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 16 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг двічі на добу протягом 2,5 доби), 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 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 зниження середнього максимального міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при одночасному застосуванні на 10 %, при цьому AUC МНВ знижувалась на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення.

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, рифампіцином, іміпенемом/циластатином, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

Антиоксиданти.

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

Особливості застосування.

Мієлосупресія.

Повідомляли про виникнення мієлосупресії (включно з анемією, лейкопенією, панцитопенією та тромбоцитопенією) у пацієнтів, які приймають лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові поверталися до значень, які спостерігалися до початку лікування. Імовірно, ризик розвитку цих ефектів пов'язаний із тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з таким у молодших пацієнтів. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) та пацієнтів із помірною печінковою недостатністю можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний у таких групах 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 або з середньою чи тяжкою формою печінкової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більше 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, якщо можливо, кількості тромбоцитів.

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

Крім того, рекомендовано щотижня проводити моніторинг показників загального аналізу крові (включно з визначенням рівнів гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від початкових показників аналізу крові.

У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів.

Також повідомляли про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, 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 летальності у клінічному дослідженні з участю пацієнтів із катетер-асоційованими інфекціями системи кровообігу, спричиненими грампозитивними збудниками:

у ході відкритого дослідження з участю пацієнтів із серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання летальності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкоміцином/диклоксациліном/оксациліном (78 з 363 (21,5 %) проти 58 з 363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на показник 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 із будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на початковому рівні (переважне співвідношення 2,48; 95 % довірчий інтервал: 1,38–4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів із моменту відміни досліджуваного препарату. У більшості пацієнтів у групі лікування лінезолідом виявили грамнегативні інфекції протягом дослідження, ці пацієнти 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 антибіотиків, включно з лінезолідом, повідомляли про виникнення діареї та коліту, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, включно з псевдомембранозним колітом та пов'язаною з *Clostridium difficile* діареєю (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. При наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включно з лінезолідом) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

Лактоацидоз.

При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включно з рецидивуючою нудотою або блюванням, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку лактоацидозу необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

Дисфункція мітохондрій.

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

Серотоніновий синдром.

Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включно з антидепресантами (такими як СІЗЗС) та опіоїдами. Тому одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт повинен перебувати під пильним спостереженням із 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 симптомів відміни.

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску.

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

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва.

Повідомляли про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору, у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом. Такі повідомлення насамперед стосувалися пацієнтів, які отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно повідомляти лікаря про виникнення симптомів порушення зору, таких як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд із направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає лінезолід протягом більше рекомендованих 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір.

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

Можливе зростання ризиків розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.

Судоми.

Повідомляли про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику як судоми в анамнезі. Пацієнтам необхідно 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 антидепресивного ефекту. У ході досліджень взаємодії лікарських препаратів та досліджень безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів з основними захворюваннями та/або супутнім лікуванням препаратами, при яких виникають певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельний нагляд та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами.

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

Гіпоглікемія.

Повідомлення, отримані у післяреєстраційному періоді, свідчать про випадки виникнення симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітора МАО зворотної дії, у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів МАО пов'язаний із гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби. Хоча причинний зв'язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлений, пацієнтів із цукровим діабетом слід попереджати про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лінезоліду.

У разі виникнення гіпоглікемії може виникнути необхідність у зменшенні дози інсуліну або перорального гіпоглікемічного засобу чи припиненні застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну або лінезоліду.

Гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

У пацієнтів, які отримували лінезолід, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). У зазначених випадках виникали сплутаність свідомості, сонливість, загальна слабкість, а у тяжких випадках – дихальна недостатність і смерть. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів із ризиком гіпонатріємії, наприклад, у літніх людей, у пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що можуть знизити рівень натрію в крові (наприклад, тіазидні діуретики такі як гідрохлоротіазид) та в інших пацієнтів із ризиком СНСАДГ, що виникав під час застосування лінезоліду. Якщо з'являються ознаки та симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно припинити прийом лікарського засобу Лаен® і вжити відповідні терапевтичні заходи.

Суперінфекція.

Немає даних про вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, 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 із 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 із тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стать.

Немає необхідності в корекції дози препарату залежно від статі пацієнта.

Порушення фертильної функції.

Є дані щодо оборотного зниження фертильності й індукованої аномальної морфології сперматозоїдів у дорослих самців щурів при рівні експозиції лінезоліду, що приблизно дорівнює очікуваному у людини.

Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

Тривалість застосування.

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більш ніж 28 днів не встановлені.

Окремі захворювання.

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

Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу.

Малоймовірно, що призначення лінезоліду в разі відсутності діагностованої 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.

Вагітність.

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

Годування груддю.

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

Спосіб застосування та дози.

Лаен® призначати 2 рази на добу перорально незалежно від прийому їжі.

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 становить 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше 28 днів не були встановлені.

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

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

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

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

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

Максимальна доза для дорослих і дітей віком від 12 років не повинна перевищувати 600 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів із будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів із нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів із більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. 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, слід зважити при застосуванні лінезоліду пацієнтам із нирковою недостатністю і наявністю потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня. Оскільки через 3 години після введення препарату приблизно 30 % дози виводиться протягом тригодинного сеансу гемодіалізу, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Немає потреби в корекції дози. Проте клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується застосовувати лінезолід цим пацієнтам лише тоді, коли очікувана користь від лікування переважатиме потенційний ризик (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Препарат у цій лікарській формі застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Специфічний антидот невідомий.

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 шляхом гемодіалізу, але немає даних щодо виведення лінезоліду за допомогою перитонеального діалізу або гемоперфузії. Два основних метаболіти лінезоліду також певною мірою виводяться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих із клінічних досліджень, в яких дорослі пацієнти отримували рекомендовані дози лінезоліду протягом періоду до 28 днів.

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

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли і які 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 повідомляли 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 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 – частоту не можна встановити за наявними даними.

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

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

З боку імунної системи: рідко – анафілаксія.

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

Психічні розлади: часто – безсоння.

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

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

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

З боку серця: нечасто – аритмія (тахікардія).

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, нудота, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсія; нечасто – сухість у роті, гастрит, здуття живота, глосит, часті рідкі випорожнення, панкреатит, стоматит, розлади або зміна кольору язика; рідко – знебарвлення поверхні зубів.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – свербіж, висипання; нечасто – ангіоедема, дерматит, надмірне потовиділення, кропив′янка; рідко – бульозні ураження шкіри, включаючи синдром Стівенса––Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, алергічний васкуліт; частота невідома – алопеція.

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

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

Загальні порушення: часто – гарячка, локалізований біль; нечасто – озноб, втома, зростання

відчуття спраги.

Дослідження.

Біохімія:

- часто – підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ, лужної фосфатази, азоту сечовини крові, креатинінкінази, ліпази, амілази; зниження загального білка, альбуміну, натрію, кальцію, підвищення або зниження калію або бікарбонату, постпрандіального (не натще) рівня глюкози;

- нечасто – підвищення білірубіну, креатиніну, натрію, кальцію, зниження глюкози без голодування, підвищення або зниження хлоридів.

Гематологія:

- часто – підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів;

- нечасто – підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів.

* Див. розділ «Особливості застосування».

** Див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

†Під час контрольованих клінічних досліджень, у яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У програмі із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу 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 переливания крові становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом ≤ 28 днів та 15 % (8 з 53) у тих, хто лікувався протягом > 28 днів.

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

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров’я України
23.10.2020 № 2417
Реєстраційне посвідчення № UA/14768/01/01

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАЕН®

(LION®)

Склад:

діюча речовина: лінезолід (linezolid);

1 таблетка містить лінезоліду 600 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль частково прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, покриття Opadry 03B58600 білий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, гладенькі з обох боків двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Загальні характеристики.

Лінезолід є синтетичним антибактеріальним засобом, що належить до нового класу протимікробних препаратів – оксазолідинонів.

Він проявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних 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 70S ініціюючого комплексу, який є важливим компонентом процесу трансляції.

Чутливість.

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 стосовно 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 sp.*

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

*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 у цих випадках.

Резистентність.

Перехресна резистентність.

Механізм дії лінезоліду відрізняється від такого інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних штамів (метицилінрезистентних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів, а також пеніцилін- та еритроміцинрезистентних стрептококів) *in vitro* показують, що лінезолід зазвичай активний щодо мікроорганізмів, стійких до одного або декількох інших класів антимікробних препаратів.

Резистентність до лінезоліду пов’язана з точковими мутаціями в 23S рРНК.

Фармакокінетика.

Лінезолід, діюча речовина препарату Лаен®, є біологічно активною речовиною, що метаболізується з утворенням неактивних похідних.

Абсорбція.

Лінезолід швидко абсорбується після перорального застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому препарату. Абсолютна біодоступність лінезоліду при пероральному прийомі майже 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, а C_{max} знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за AUC0-∞, подібна в обох випадках.

Розподіл в організмі.

Дослідження фармакокінетики показали, що лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Ступінь зв’язування з білками плазми крові − приблизно 31 % та 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 у слині та поті до концентрації у плазмі крові становить 1,2:1 та 0,55:1 відповідно.

Метаболізм.

Лінезолід переважно метаболізується шляхом окиснення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбоксильної кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксиоцтової кислоти (А) та метаболіту гідроксиетилгліцину (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 повністю 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 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 спостерігається при підвищенні дози лінезоліду. Очевидно, це є наслідком нижчого ниркового та нениркового кліренсу при вищих концентраціях лінезоліду. Проте ця різниця в кліренсі є незначною та не впливає на явний період напіввиведення.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

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 досліджені 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 з порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А чи В за шкалою Чайлда–П’ю). На підставі наявних даних для пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів із порушенням 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 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 *Enterococcus faecium,* включно з інфекціями, що супроводжуються бактеріємією.

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

Протипоказання.

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

Одночасний прийом будь-яких лікарських засобів, які пригнічують моноаміноксидазу А та В (таких як фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.

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

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

- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT_1 рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включно з адренергічними бронходилататорами, псевдоефедрином, фенілпропаноламіном), 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.

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) оборотної дії. Існують дуже обмежені дані 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 із нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Одночасне застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 30–40 мм рт. ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм рт. ст. під впливом винятково лінезоліду, на 14–18 мм рт. ст. під впливом винятково псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, та на 8–11 мм рт. ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень з участю пацієнтів із гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози препаратів, які мають вазопресорний вплив, включно з дофамінергічними препаратами, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії.

Є дані про відсутність проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія) у здорових добровольців, які отримували декстрометорфан (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом або без нього. Однак у постмаркетинговому періоді 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, включно з антидепресантами (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)) та опіоїди, були описані 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 із 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 є індуктором цитохрому Р450 (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 16 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг двічі на добу протягом 2,5 доби), 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 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 зниження середнього максимального міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при одночасному застосуванні на 10 %, при цьому AUC МНВ знижувалась на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення.

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, рифампіцином, іміпенемом/циластатином, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

Антиоксиданти.

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

Особливості застосування.

Мієлосупресія.

Повідомляли про виникнення мієлосупресії (включно з анемією, лейкопенією, панцитопенією та тромбоцитопенією) у пацієнтів, які приймають лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові поверталися до значень, які спостерігалися до початку лікування. Імовірно, ризик розвитку цих ефектів пов’язаний із тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з таким у молодших пацієнтів. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) та пацієнтів із помірною печінковою недостатністю можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний у таких групах 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 або з середньою чи тяжкою формою печінкової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більше 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, якщо можливо, кількості тромбоцитів.

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

Крім того, рекомендовано щотижня проводити моніторинг показників загального аналізу крові (включно з визначенням рівнів гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від початкових показників аналізу крові.

У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів.

Також повідомляли про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, 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 летальності у клінічному дослідженні з участю пацієнтів із катетер-асоційованими інфекціями системи кровообігу, спричиненими грампозитивними збудниками:

у ході відкритого дослідження з участю пацієнтів із серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання летальності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкоміцином/диклоксациліном/оксациліном (78 з 363 (21,5 %) проти 58 з 363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на показник 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 із будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на початковому рівні (переважне співвідношення 2,48; 95 % довірчий інтервал: 1,38–4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів із моменту відміни досліджуваного препарату. У більшості пацієнтів у групі лікування лінезолідом виявили грамнегативні інфекції протягом дослідження, ці пацієнти 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 антибіотиків, включно з лінезолідом, повідомляли про виникнення діареї та коліту, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, включно з псевдомембранозним колітом та пов'язаною з *Clostridium difficile* діареєю (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. При наявності підозри на діарею чи коліт, пов’язаний із застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включно з лінезолідом) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

Лактоацидоз.

При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включно з рецидивуючою нудотою або блюванням, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку лактоацидозу необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

Дисфункція мітохондрій.

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

Серотоніновий синдром.

Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов’язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включно з антидепресантами (такими як СІЗЗС) та опіоїдами. Тому одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт повинен перебувати під пильним спостереженням із 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 симптомів відміни.

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску.

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

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва.

Повідомляли про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору, у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом. Такі повідомлення насамперед стосувалися пацієнтів, які отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно повідомляти лікаря про виникнення симптомів порушення зору,

таких як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд із направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає лінезолід протягом більше рекомендованих 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір.

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

Можливе зростання ризиків розвитку нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.

Судоми.

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

Інгібітори моноамінооксидази.

Лінезолід є неселективним інгібітором моноамінооксидази (МАО) зворотної дії. Проте в дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не проявляє антидепресивного ефекту. У ході досліджень взаємодії лікарських препаратів та досліджень безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів з основними захворюваннями та/або супутнім лікуванням препаратами, при яких виникають певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельний нагляд та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами.

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

Гіпоглікемія.

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

У разі виникнення гіпоглікемії може виникнути необхідність у зменшенні дози інсуліну або перорального гіпоглікемічного засобу чи припиненні застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну або лінезоліду.

Гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

У пацієнтів, які отримували лінезолід, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому

неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). У зазначених випадках виникали сплутаність свідомості, сонливість, загальна слабкість, а у тяжких випадках – дихальна недостатність і смерть. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів із ризиком гіпонатріємії, наприклад, у літніх людей, у пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що можуть знизити рівень натрію в крові (наприклад, тіазидні діуретики такі як гідрохлоротіазид) та в інших пацієнтів із ризиком СНСАДГ, що виникав під час застосування лінезоліду. Якщо з'являються ознаки та симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно припинити прийом лікарського засобу Лаен® і вжити відповідні терапевтичні заходи.

Суперінфекція.

Немає даних про вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, 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 із 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 із тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стать.

Немає необхідності в корекції дози препарату залежно від статі пацієнта.

Порушення фертильної функції.

Є дані щодо оборотного зниження фертильності й індукованої аномальної морфології сперматозоїдів у дорослих самців щурів при рівні експозиції лінезоліду, що приблизно дорівнює очікуваному у людини.

Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

Тривалість застосування.

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більш ніж 28 днів не встановлені.

Окремі захворювання.

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

Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу.

Малоймовірно, що призначення лінезоліду в разі відсутності діагностованої 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.

Вагітність.

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

Годування груддю.

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

Спосіб застосування та дози.

Лаен® призначати 2 рази на добу перорально незалежно від прийому їжі.

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 становить 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше 28 днів не були встановлені.

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

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

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

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

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

Максимальна доза для дорослих і дітей віком від 12 років не повинна перевищувати 600 мг 2 рази на добу.

Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів із будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів із нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів із більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. 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, слід зважити при застосуванні лінезоліду пацієнтам із нирковою недостатністю і наявністю потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня. Оскільки через 3 години після введення препарату приблизно 30 % дози виводиться протягом тригодинного сеансу гемодіалізу, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Немає потреби в корекції дози. Проте клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується застосовувати лінезолід цим пацієнтам лише тоді, коли очікувана користь від лікування переважатиме потенційний ризик (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Препарат у цій лікарській формі застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Специфічний антидот невідомий.

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 шляхом гемодіалізу, але немає даних щодо виведення лінезоліду за допомогою перитонеального діалізу або гемоперфузії. Два основних метаболіти лінезоліду також певною мірою виводяться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих із клінічних досліджень, в яких дорослі пацієнти отримували рекомендовані дози лінезоліду протягом періоду до 28 днів.

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

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли і які 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 повідомляли 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 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 – частоту не можна встановити за наявними даними.

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

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

З боку імунної системи: рідко – анафілаксія.

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

Психічні розлади: часто – безсоння.

Неврологічні розлади: часто – головний біль, перверсії смаку (металічний присмак),

запаморочення; нечасто – гіпестезія, парестезія, судоми*, периферична нейропатія*; частота невідома – серотоніновий синдром**.

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

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

З боку серця: нечасто – аритмія (тахікардія).

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, нудота, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсія; нечасто – сухість у роті, гастрит, здуття живота, глосит, часті рідкі випорожнення, панкреатит, стоматит, розлади або зміна кольору язика; рідко – знебарвлення поверхні зубів.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – свербіж, висипання; нечасто – ангіоедема, дерматит, надмірне потовиділення, кропив′янка; рідко – бульозні ураження шкіри, включаючи синдром Стівенса––Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, алергічний васкуліт; частота невідома – алопеція.

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

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

Загальні порушення: часто – гарячка, локалізований біль; нечасто – озноб, втома, зростання відчуття спраги.

Дослідження.

Біохімія:

- часто – підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ, лужної фосфатази, азоту сечовини крові, креатинінкінази, ліпази, амілази; зниження загального білка, альбуміну, натрію, кальцію, підвищення або зниження калію або бікарбонату, постпрандіального (не натще) рівня глюкози;

- нечасто – підвищення білірубіну, креатиніну, натрію, кальцію, зниження глюкози без голодування, підвищення або зниження хлоридів.

Гематологія:

- часто – підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів;

- нечасто – підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів.

* Див. розділ «Особливості застосування».

** Див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

†Під час контрольованих клінічних досліджень, у яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У програмі із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу 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 переливания крові становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом ≤ 28 днів та 15 % (8 з 53) у тих, хто лікувався протягом > 28 днів.

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

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.