

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЛІНЕЗОЛІДИН

### (LINEZOLIDIN)

#### Склад:

діюча речовина: linezolid;

1 таблетка містить лінезоліду у перерахуванні на 100 % речовину 600 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; суміш для покриття «Aquarius Preferred HSP BPP218011», що містить гідроксипропілметилцелюлозу, титану діоксид (Е 171), коповідон, полідекстрозу, поліетиленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, овальної форми, з двоопуклою поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01X X08.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Загальні характеристики.

Лінезолід – синтетична речовина, 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 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 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*, *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- та 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.

Лікарський засіб Лінезолідин 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, а  $C_{\max}$  знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за  $AUC_{0-\infty}$ , подібна в обох випадках.

### Розподіл

Дослідження фармакокінетики показали, що лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Приблизно 31 % лінезоліду зв'язується з білками плазми крові, і це не залежить від концентрації препарату. Об'єм розподілу лінезоліду у рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40–50 л. Після багатократного введення концентрацію лінезоліду визначали в різних рідинах в обмеженій кількості учасників-добровольців у дослідженнях фази 1. Відношення концентрації лінезоліду в слині до концентрації у плазмі крові становило 1,2:1, а відношення концентрації лінезоліду в поті до концентрації у плазмі крові – 0,55:1.

### Метаболізм

Лінезолід переважно метаболізується шляхом 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 лінезоліду до кінця не вивчені.

### Виведення

Ненирковий кліренс становить приблизно 65 % від загального кліренсу лінезоліду. У рівноважному стані приблизно 30 % дози препарату виявляється в сечі у вигляді лінезоліду, 40 % – у вигляді метаболіту В і 10 % – у вигляді метаболіту А. Середній нирковий кліренс лінезоліду становить 40 мл/хв, що вказує на канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі 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 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, 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 або Б 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 важкого ступеня не оцінювалася.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми 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*; Лінезолідин 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.

Лінезолідин 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.

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

За винятком випадків, коли є можливість ретельного моніторингу артеріального тиску, Лінезолідин не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або із супутнім прийомом таких препаратів:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення;
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT<sub>1</sub> рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні

бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон.

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолідин є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях щодо безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду пацієнтам, які отримують супутнє лікування препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування препарату Лінезолідин за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливий ретельний моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

Є дані, що у здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений 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 лише псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, на 8–11 мм.рт.ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень за участю пацієнтів з гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози, які проявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

#### Потенційні серотонінергічні взаємодії

Потенційні взаємодії між лінезолідом та декстрометорфаном вивчали у дослідженні з участю здорових добровольців. Учасники отримували декстрометорфан (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом або без нього. У здорових учасників, які отримували лінезолід та декстрометорфан, не спостерігали проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія).

Постмаркетинговий досвід: 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), 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, описане у розділі «Особливості застосування».

### Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

У пацієнтів, які отримували лінезолід та тирамін у кількості менше 100 мг, не спостерігали значного вазопресорного ефекту. Це свідчить про необхідність уникати лише надлишкового споживання продуктів та напоїв з великим вмістом тираміну (а саме – зрілих сирів, дріжджових екстрактів, недистильованих алкогольних напоїв та ферментованих продуктів із соєвих бобів, таких як соєвий соус).

### Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450

Лінезолід не зазнає метаболічних перетворень під впливом ферментативної системи цитохромів P450 та не пригнічує функції жодного з клінічно значущих ізоформ цитохрому P450 людини (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогічно, лінезолід не спричиняє індукції ізоферментів цитохромів P450 у щурів. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються CYP450.

*Рифампіцин.* Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали у 16 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг двічі на добу протягом 2,5 дня), у комбінації з рифампіцином (600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів) та без. Рифампіцин знижував показники  $C_{max}$  та AUC лінезоліду в середньому на 21 % (90 % ДІ 15, 27) та 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.

### 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, імipенем-циластатиним, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

### Антиоксиданти

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

### **Особливості застосування.**

#### Мієлосупресія

Повідомляли про випадки мієлосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії і тромбоцитопенії) у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід. Є дані, що після відміни

лінезоліду гематологічні показники поверталися до рівня, який спостерігався до початку лікування. Імовірно, ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більш високим ризиком розвитку патологічних змін крові порівняно з молодшими пацієнтами. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний для таких груп пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість чи функціональну активність тромбоцитів; пацієнти з тяжкою формою ниркової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більше 10-14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівнів гемоглобіну, загального аналізу крові та, якщо можливо, кількості тромбоцитів.

Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно призупинити. Винятком 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 початкових показників аналізу крові.

У дослідженнях із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою (compassionate use) в групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом 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 більше 28 днів.

Також у постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід 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 з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та 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 з 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 з моменту відміни досліджуваного препарату. Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом набули грамнегативні інфекції протягом дослідження та померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною супутньою інфекцією, спричиненою грамнегативними збудниками, лінезолід слід застосовувати лише у разі відсутності інших варіантів лікування (див. розділ «Показання»). За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

#### *Пов'язані з застосуванням антибіотиків діарея та коліт*

При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомляли про виникнення діареї та коліту, пов'язаних із 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, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, або при підтвердженні цього діагнозу необхідно припинити лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно вжити відповідних терапевтичних заходів. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

#### *Лактоацидоз*

При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнтам, 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, необхідно негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку молочнокислого ацидозу слід 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 поширені при застосуванні препарату протягом більше 28 днів.

#### *Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску*



За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами щодо підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або супутнім прийомом таких типів лікарських засобів як: прямі та непрямі симпатоміметики (наприклад псевдоефедрин), вазопресин (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)). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з цим застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт 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 симптомів відміни.

#### *Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва*

У пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом, повідомляли про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору. Такі повідомлення, у першу чергу, стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

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

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

Можливе зростання ризиків розвитку нейропатії при застосуванні лінезоліду пацієнтам, які приймають або нещодавно приймали антибактеріальні препарати 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 лікаря, про те, що 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 дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки застосування 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 неможливий ретельний 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, у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів МАО пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які 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 чи припинення застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну або 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 лінезоліду. 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 вивчали у ході клінічних випробувань.

Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих

організмів. Наприклад, приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, протягом клінічних досліджень спостерігали виникнення кандидозу, пов'язаного з застосуванням препарату. У разі виникнення суперінфекції під час лікування слід вживати відповідних заходів.

#### *Особливі групи пацієнтів*

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід з обережністю та 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.

#### *Порушення фертильної функції*

Лінезолід знижував фертильність та спричиняв відхилення морфологічних показників якості сперми у здорових дорослих самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких, що очікуються у людей. Ці зміни мали оборотний характер.

Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

#### *Клінічні випробування*

Безпека та ефективність застосування лінезоліду при прийомі його більше 28 днів не встановлені.

У дослідженнях не брали участі пацієнти з діабетичними ураженнями стоп, пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками або гангреною. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

#### Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу

Малоймовірно, що призначення лінезоліду у 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.*

Застосування у період вагітності. Немає адекватних даних щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінезолідин не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Застосування у період годування груддю. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом 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 заходи безпеки» та «Побічні реакції») під час прийому лінезоліду та рекомендувати їм не керувати автомобілем та не працювати з іншими механізмами у разі виникнення таких симптомів.

### **Спосіб застосування та дози.**

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

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

Максимальна тривалість лікування – 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше ніж 28 днів не були вивчені.

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

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

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

Таблиця 2

Показання	Доза та спосіб застосування	Рекомендована тривалість лікування (кількість діб)
Нозокоміальна пневмонія	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	10-14
Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією) Ускладнені інфекції шкіри та її структур		

Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	14-28
Неускладнені інфекції шкіри та структур	Дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин* Діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин	10-14

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

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

*Застосування пацієнтам літнього віку.* Немає потреби в корекції дози.

*Застосування пацієнтам 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. розділ «Фармакологічні властивості.» «Фармакокінетика»).

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

*Діти.*

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

### ***Передозування.***

Специфічний антидот невідомий.

Не було зареєстровано випадків передозування.

У разі передозування показане симптоматичне лікування з проведенням заходів щодо підтримки рівня клубочкової фільтрації. Приблизно 30 % прийнятої дози препарату виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, але немає даних щодо виведення лінезоліду під час процедур перитонеального діалізу або гемоперфузії. Два первинних метаболіти лінезоліду також виводяться шляхом гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих із клінічних досліджень, в яких більше

2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози препарату терміном до 28 днів.

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

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

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

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

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

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілаксія.

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

*З боку психіки:* часті – безсоння.

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

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

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

*З боку серця:* нечасті – аритмія (тахікардія).

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

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

*З боку гепатобіліарної системи:* часті – відхилення від норм показників функціональних

печінкових проб, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази; нечасті – підвищення загального білірубіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часті – свербіж, висип; нечасті – кропив'янка, дерматит, надмірне потовиділення; частота невідома – бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, алопеція.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* часті – підвищення азоту сечовини крові; нечасті – ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія.

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

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

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

\* Див. розділ «Особливості застосування».

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

† Під час контрольованих клінічних досліджень, у яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У програмі із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу по гуманітарній програмі (compassionate use) з участю пацієнтів з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями, відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом  $\leq 28$  днів, становив 2,5 % (33 з 1326) порівняно з 12,3 % (53 з 430), які лікувалися  $> 28$  днів. Співвідношення зафіксованих випадків тяжкої анемії, спричиненої застосуванням лікарського засобу, що потребувало переливання крові, становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом  $\leq 28$  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 MAO зворотної дії, пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів MAO пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби.

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 застосування 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.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.