

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНЕЗОЛІДИН
(LINEZOLIDIN)

Склад:

діюча речовина: linezolid;

1 таблетка містить лінезоліду в 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.

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

До лінезоліду чутливі такі мікроорганізми: грамполозитивні аероби *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*; коагулазонегативні стафілококи *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококи групи С, стрептококи групи G; грамполозитивні анаероби *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus sp.*

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

Фармакокінетика.

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

Таблиця 1

Середні (стандартне відхилення) показники фармакокінетики лінезоліду у дорослих

Доза лінезоліду	C _{max} , мкг/мл	C _{min} , мкг/мл	T _{max} , мкг/мл	AUC, * мкг·год/ мл	t _{1/2} , год	CL, мл/хв
-----------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------

Таблетки по 400 мг, одноразова доза †	8,1 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,1 (25)	5,2 (1,5)	146 (67)
кожні 12 годин	11 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,4 (33,5)	4,69 (1,7)	110 (49)
Таблетки по 600 мг, одноразова доза	12,7 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,4 (39,3)	4,26 (1,65)	127 (48)
кожні 12 годин	21,2 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138 (42,1)	5,4 (2,06)	80 (29)
600 мг, внутрішньовенна ін'єкція‡	12,9 (1,6)	---	0,5 (0,1)	80,2 (33,3)	4,4 (2,4)	138 (39)
одноразова доза	15,1 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,7 (31)	4,8 (1,7)	123 (40)
кожні 12 годин	11 (2,76)	---	0,97 (0,88)	80,8 (35,1)	4,6 (1,71)	141 (45)

* AUC для одноразової дози – $AUC_{0-\infty}$; для багаторазової дози – $AUC_{0-\tau}$.

† Дані, нормалізовані до дози 375 мг.

‡ Дані, нормалізовані до дози 625 мг, внутрішньовенну дозу вводили за допомогою інфузії тривалістю 0,5 год.

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

Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після застосування перорально. 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. C_{max} знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за $AUC_{0-\infty}$, подібна в обох випадках.

Розподіл

Дослідження фармакокінетики показали, що лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Приблизно 31 % лінезоліду зв'язується з білками плазми крові, і це не залежить від концентрації препарату. Об'єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40-50 л.

Концентрацію лінезоліду визначали в різних рідинах в обмеженій кількості учасників у ході досліджень фази 1 з участю добровольців після багатократного введення лінезоліду. Відношення концентрації лінезоліду в слині до концентрації у плазмі крові становило 1,2:1, а відношення концентрації лінезоліду в поті до концентрації у плазмі крові – 0,55:1.

Метаболізм

Лінезолід переважно метаболізується за допомогою окиснення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбонової кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксіоцтової кислоти (А) та метаболіту гідроксietилгліцину (В). Передбачається, що метаболіт А утворюється ферментативним шляхом, тоді як утворення метаболіту В опосередковується неферментативним механізмом, що включає хімічне окиснення в умовах *in vitro*. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що лінезолід мінімально

метаболізується з можливою участю у цьому процесі системи цитохрому людини P450. Проте метаболічні шляхи для лінезоліду до кінця не вивчені.

Виведення

Нирковий кліренс складає 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 чисту канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі практично не визначається, тоді як приблизно 6 % дози препарату виявляється калі у вигляді метаболіту В і 3 % – у вигляді метаболіту А. Незначна нелінійність кліренсу спостерігається 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як:

- 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), *Staphylococcus pyogenes* або *Staphylococcus agalactiae*;
- неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Staphylococcus pyogenes*;
- інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.

Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії.

Противоказання.

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

Лінезолідин не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом двох 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-НТ₁ рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон.

Особливі заходи безпеки.

Мієлосупресія

Повідомлялося про випадки мієлосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії і тромбоцитопенії) у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід. Є данні, що після відміни лінезоліду гематологічні показники поверталися до рівня, який спостерігався до початку 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 більш ніж 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 препарату 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.

Пов'язані з застосуванням антибіотиків діарея та коліт

При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомлялося 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.

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).

Лактоацидоз

При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку молочнокислого ацидозу 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.

Серотоніновий синдром

Находили 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

Повідомлялося 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, 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 виявляє пригнічувального впливу. 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»).

Суперінфекція

Вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору не вивчався 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

Вплив лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомий.

Дослідження

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 чи гангреною. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу

Малоймовірно, що призначення лінезоліду у разі відсутності діагностовано бактеріальної інфекції або з профілактичною метою принесе шкоду пацієнтові або збільшить ризик появи бактерій, резистентних до лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолід 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 Лінезолід за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливий ретельний моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»).

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 фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Комбіноване застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 3040 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 виявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії

Потенційні взаємодії лікарських препаратів 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 сертонінергічних 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 «Особливі заходи безпеки».

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

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

Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450

Лінезолід не є індуктором цитохрому P450 (CYP450). Крім того, лінезолід не інгібує активність клінічно значущих ізоформ CYP (наприклад 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) у людини. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються цими основними ферментами. Одночасне застосування лінезоліду суттєво не впливає на фармакокінетичні характеристики §)-варфарину, який активно метаболізується за допомогою CYP2C9. Такі лікарські засоби як варфарин і фенітоїн, які є субстратами CYP2C9, можна застосовувати разом з лінезолідом без зміни режиму дозування.

Сильні індуктори CYP 3A4

Рифампін: одночасне застосування рифампіну і лінезоліду призводило до зниження C_{max} -лінезоліду на 21 % і зниженню AUC_{0-12} лінезоліду на 32 %. Клінічна значущість цієї взаємодії не встановлена. Механізм цієї взаємодії повністю не вивчений і може бути пов'язаний з індукцією печінкових ферментів. Інші сильні індуктори печінкових ферментів (наприклад карбамазепін, фенітоїн фенобарбітал) можуть спричинити подібне або менш сильне зниження експозиції лінезоліду.

Антибіотики

Азтреонам. Фармакокінетика лінезоліду або азтреонаму не змінюється при одночасному застосуванні цих препаратів.

Гентаміцин. Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при одночасному застосуванні цих препаратів.

Антиоксиданти

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

Особливості застосування.

Застосування в 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. Лінезолід не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Застосування у період годування груддю. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю 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.

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 днів)
	Дорослі та діти віком від 12 років	
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 її структур	Дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин* Діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин	10-14
--	---	-------

* Застосовують препарат в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування

Тривалість лікування залежить від збудника, локалізації та тяжкості інфекції, а також від клінічного ефекту. 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 (зокрема з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв).

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів з більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити при застосуванні лінезоліду пацієнтам при наявності з нирковою 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. Оскільки через 3 години після введення препарату приблизно 30 % дози виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю. Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана користь від терапії перевищує потенційний ризик.

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

Передозування.

Специфічний антидот невідомий.

Не було зареєстровано випадків передозування.

У разі передозування показано 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.

Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції під час лікування лінезолідом з такими частотами: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($> 1/100, < 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000, < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000, < 1/1000$), рідкісні ($\leq 1/10000$) і частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Таблиця 3

Система/ орган/ клас	Часті ($> 1/100, < 1/10$)	Нечасті ($> 1/1000,$ $< 1/100$)	Поодинокі ($> 1/10000,$ $< 1/1000$)	Рідкісні ($> 1/$ $10000)$	Частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних)
Інфекції та інвазії	Кандидоз (зокрема оральний та вагінальний кандидоз) або грибові інфекції	Вагініт			Антибіотико-асоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт

З боку системи кровообігу та лімфатичної системи З боку імунної системи		Еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія			Мієлосупресія, панцитопенія, анемія, сидеробластна анемія Анафілаксія
З боку метаболізму та харчування					Лактоацидоз, гіпонатріємія
З боку психіки		Безсоння			
Неврологічні розлади	Головний біль, перверсії смаку (металічний присмак)	Запаморочення, гіпестезія, парестезія			Серотоніновий синдром, судоми, периферична невропатія
З боку органів зору		Погіршення зору			Зорова невропатія, неврит зорового нерва, втрата зору, зміна зорового відчуття, зміна сприйняття кольору
З боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах			
З боку серця			Аритмія (тахікардія)		
З боку судин		Гіпертензія, флебіт, тромбофлебіт	Транзитозна ішемічна атака		
З боку травної системи	Діарея, нудота, блювання	Локальний або загальний біль у животі, запор, сухість у роті, диспепсія, гастрит, глосит, послаблення випорожнень, панкреатит, стоматит, зміна кольору язика			Знебарвлення поверхні зубів

З боку гепатобіліарної системи	Аномальні функціональні печінкові проби, збільшення АЛТ, АСТ або лужної фосфатази	Підвищення загального білірубіну			
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Дерматит, надмірне потовиділення, свербіж, висипання, кропив'янка			Бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, алопеція
З боку нирок і сечовивідної системи	Підвищення азоту сечовини крові	Поліурія, підвищення креатиніну	Ниркова недостатність		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		Вульвовагінальні порушення			
Загальні порушення		Втома, гарячка, біль у місці ін'єкції, підвищення спраги, локальний біль			
Дослідження	<u>Біохімія.</u> Підвищення ЛДГ, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози поза голодуванням. Зниження загального рівня білка, альбуміну, натрію та кальцію. Підвищення або зниження калію або бікарбонату. <u>Гематологія.</u> Підвищення вмісту нейтрофілів або еозинофілів.	<u>Біохімія.</u> Підвищення натрію або кальцію. Зниження глюкози поза голодуванням. Підвищення або зниження хлоридів <u>Гематологія.</u> Підвищення кількості ретикулоцитів. Зниження кількості нейтрофілів			

Зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів. Підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів				

Термін придатності. 2 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 його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.