

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.07.2017 № 798
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12541/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.01.2020 № 149

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНЕЛІД
(LINELID®)

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

1 мл розчину містить 2 мг лінезоліду (у перерахунку на 100 % речовину);

допоміжні речовини: натрію цитрат, кислота лимонна безводна, глюкоза моногідрат, натрію гідроксид*, кислота хлористоводнева*, вода для ін'єкцій.

* корегенти рН.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лінелід – це антибактеріальний препарат.

Під час рандомізованого перехресного контрольованого за допомогою препарату порівняння і плацебо ретельного дослідження інтервалу QT з участю 40 здорових добровольців препарат Лінелід застосовували однократно у дозі 600 мг шляхом годинної внутрішньовенної інфузії, однократно у дозі 1200 мг шляхом годинної внутрішньовенної інфузії, а також вводили плацебо та одноразову пероральну дозу препарату порівняння. При введенні препарату Лінелід у дозах 600 мг і 1200 мг не виявлено значного його впливу на інтервал QTc при максимальній концентрації препарату у плазмі крові та в будь-який інший час.

Фармакокінетика.

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

Середнє (стандартне відхилення) показників фармакокінетики лінезоліду у дорослих

Доза лінезоліду	C_{max} мкг/мл	C_{min} мкг/мл	T_{max} год	AUC^* мкг•год/ мл	$t_{1/2}$ год	CL мл/хв
Таблетки по 400 мг одноразова доза †	8,10 (1,83)	—	1,52 (1,01)	55,10 (25,00)	5,20 (1,50)	146 (67)
кожні 12 годин	11,00 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,40 (33,50)	4,69 (1,70)	110 (49)
Таблетки по 600 мг одноразова доза	12,70 (3,96)	—	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
кожні 12 годин	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)
600 мг, внутрішньовенна ін'єкція ‡	12,90 (1,60)	—	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
одноразова доза	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
кожні 12 годин						
600 мг, оральна суспензія одноразова доза	11,00 (2,76)	—	0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (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 години.

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

Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після застосування перорально. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1–2 години після застосування, а абсолютна біодоступність препарату становить близько 100 %. Тому лінезолід можна застосовувати перорально або внутрішньовенно без корекції дози.

Лінезолід можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Час до досягнення максимальної концентрації збільшується з 1,5 до 2,2 години, і C_{max} знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за $AUC_{0-\infty}$, 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.

Концентрації лінезоліду визначалися в різних рідинах за участю обмеженої кількості учасників у дослідженнях фази 1 після багатократного введення лінезоліду. Відношення концентрації

лінезоліду в слині до концентрації у плазмі крові становило 1,2:1, а відношення концентрації лінезоліду в поті до концентрації у плазмі крові — 0,55:1.

Метаболізм

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

Виведення

Позанирковий 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 у 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показана комбінована терапія.

Протипоказання.

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

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

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Лінелід не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчезазначених 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»).

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід збільшує підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Комбіноване введення лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіду гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 30–40 мм. рт. ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм. рт. ст. під впливом виключно лінезоліду, на 14–18 мм. рт. ст. під впливом виключно псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, та на 8–11 мм. рт. ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози препаратів, які проявляють вазопресорний ефект, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії

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

Досвід постмаркетингового використання: було отримано одне повідомлення щодо виникнення проявів, подібних до проявів серотонінового синдрому, у пацієнта, який приймав лінезолід та декстрометорфан; ці прояви зникли після відміни обох препаратів.

Протягом клінічного застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI)), 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 «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 соєвих бобів, таких як соєвий соус).

Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450

Лінезолід не є індуктором цитохрому P450 (CYP450). Крім того, лінезолід не інгібує активність клінічно значущих ізоформ CYP (наприклад 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) у людини. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються цими основними ферментами.

Одночасне застосування лінезоліду суттєво не впливає на фармакокінетичні характеристики (S)-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 зниження 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.

Мієлосупресія

Повідомлялося про виникнення мієлосупресії (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів, які приймають лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові поверталися до значень, які спостерігалися до початку лікування. Імовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з більш молодими пацієнтами. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний для таких пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість або 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 рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, у разі можливості, кількості тромбоцитів.

Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно зупинити. 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 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 у постмаркетинговому періоді повідомлялося 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.

Невідповідність летальності у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричинених грампозитивними збудниками

У ході відкритого дослідження за 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 [78/363 (21,5 %) проти 58/363 (16,0 %)]. Основним фактором впливу на частоту летальності був стан грампозитивної інфекції на початковому рівні.

Частота летальності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грампозитивними організмами, була порівнянною (коефіцієнт неспівпадання 0,96, 95 % довірчий інтервал 0,58–1,59), але у групі лікування лінезолідом частота летальності була значно вищою у пацієнтів з будь-яким іншим збудником або відсутністю збудників на початковому рівні (коефіцієнт неспівпадання 2,48, 95 % довірчий інтервал 1,38–4,46). Найбільша невідповідність спостерігалася під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Під час дослідження у групі лікування лінезолідом була більшою чисельність пацієнтів, у яких протягом дослідження розвинулися грамнегативні інфекції, а також пацієнтів, які померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин для лікування пацієнтів зі встановленою або можливою асоційованою інфекцією 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, 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 результатом. 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 підтвердження цього діагнозу необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску

За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами стосовно можливого підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або супутнім прийомом таких типів лікарських засобів, як: прямі та непрямі симпатоміметики (наприклад псевдоефедрин), вазопресори (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 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

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. «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 наглядом з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни.

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

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

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

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

Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Лінелід. 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 пригнічувального впливу. 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 ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

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

Суперінфекція

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

Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3% пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, протягом клінічних досліджень спостерігали виникнення кандидозу, пов'язаного із застосуванням препарату. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідних заходів.

Особливі групи пацієнтів

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

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

Немає необхідності в корекції дози препарату залежно від статі пацієнта.

Порушення фертильної функції

Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

Клінічні випробування

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більше 28 днів не встановлені. У контрольованих клінічних випробуваннях не брали участь пацієнти з діабетичними ураженнями стоп, пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангреною. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Допоміжні речовини

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

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності. Немає адекватних даних щодо застосування препарату Лінелід вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінелід 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 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 «Особливі заходи безпеки» 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.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на чутливість до лінезоліду.

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

Таблиця 2

Показання	Доза та спосіб застосування		Рекомендована тривалість лікування (діб поспіль)
	Пацієнти дитячого віку [†] (від народження до 11 років)	Дорослі та діти (віком від 12 років)	
Госпітальна пневмонія	10 мг/кг внутрішньовенно	600 мг внутрішньовенно	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	10 мг/кг внутрішньовенно	600 мг внутрішньовенно	14–28

інфекції, які супроводжуються бактеріємією			
Неускладнені інфекції шкіри та її структур	< 5 років: 10 мг/кг перорально [†] кожні 8 годин. 5–11 років: 10 мг/кг перорально [†] кожні 12 годин	Дорослі: 400 мг перорально [†] кожні 12 годин. Діти: 600 мг перорально [†] кожні 12 годин	10–14

[†] **Новонароджені <7 днів.** Більшість недоношених новонароджених у віці < 7 днів (< 34 тижнів гестації) мають нижчі показники системного кліренсу лінезоліду та вищі показники AUC, ніж більшість доношених новонароджених і дітей старшого віку. Лікування таких новонароджених слід розпочинати з дози 10 мг/кг кожні 12 годин. Для новонароджених з недостатньою клінічною відповіддю на препарат можна розглянути можливість застосування дози 10 мг/кг кожні 8 годин. Усі пацієнти віком до 7 днів повинні отримувати дозу 10 мг/кг кожні 8 годин.

Вказівки щодо застосування. Лінелід для внутрішньовенних ін'єкцій випускається в одноразових, готових до використання інфузійних пакетах. Безпосередньо перед використанням видалити захисну упаковку із фольги і провести візуальну перевірку лікарського засобу на наявність механічних домішок; протягом приблизно 1 хвилини стискувати пакет, щоб упевнитися в його цілісності. Якщо пакет протікає, розчин не використовувати, оскільки може бути порушена його стерильність. Залишки невикористаного розчину слід утилізувати згідно з діючими вимогами. Не використовувати упаковки, у яких порушена цілісність.

Внутрішньовенна інфузія здійснюється протягом 30–120 хвилин.

Не можна з'єднувати інфузійні пакети послідовно!

При одночасному введенні препарату Лінелід для внутрішньовенних ін'єкцій з іншим засобом кожен препарат слід вводити окремо, відповідно до рекомендованої дози і способу застосування кожного лікарського засобу.

При використанні однієї внутрішньовенної системи для послідовного введення декількох препаратів цю систему до і після введення препарату Лінелід для внутрішньовенних ін'єкцій слід промити інфузійним розчином, сумісним з препаратом Лінелід та з іншим препаратом, який вводиться через цю систему.

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

Основні випадки несумісності

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

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 будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю зі збільшеним їх накопиченням 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 застосування лінезоліду пацієнтам з нирковою недостатністю і потенційні ризики накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться шляхом 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.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю. Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана перевага від лікування вища за потенційний ризик.

Діти.

Застосовувати з перших днів життя.

У дітей віком від 12 до 17 років фармакокінетика лінезоліду подібна до такої у дорослих при застосуванні препарату у дозі 600 мг. Таким чином, у підлітків, які отримують препарат у дозі 600 мг кожні 12 годин щоденно, буде спостерігатися така ж сама експозиція, як і у дорослих пацієнтів при прийомі препарату в тій самій дозі.

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

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

Передозування.

Специфічного антидоту немає.

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 у ході клінічних досліджень, під час яких більш ніж 2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози препарату Лінелід протягом періоду до 28 днів.

Приблизно у 22 % пацієнтів розвивались побічні реакції; найчастіше повідомлялося про головний біль (2,1 %), діарею (4,2 %), нудоту (3,3 %) та кандидоз (зокрема оральний 0,8 % та вагінальний 1,1 % кандидоз, див. перелік нижче). Найчастішими побічними реакціями, які призводили до відміни препарату, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток зумовлених препаратом побічних реакцій.

Частота побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$) і частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Таблиця 2

Розлади з боку систем органів	Часто	Нечасто	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
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		еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія			мієлосупресія, панцитопенія, анемія, сидеробластна анемія
З боку імунної системи					анафілаксія
З боку метаболізму та харчування					лактоацидоз, гіпонатріємія
Психічні розлади		безсоння			
Неврологічні розлади	головний біль, перверсії смаку (металічний присмак)	запаморочення, гіпостезія, 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, дефект поля зору
З боку органів слуху та лабіринту		дзвін у вухах			
З боку серця			аритмія (тахікардія)		
З боку судин		артеріальна гіпертензія, флебіт, тромбофлебіт	транзиторна ішемічна атака		
Шлунково-кишкові розлади	діарея, нудота, блювання	локальний або загальний біль у животі, запор, сухість у роті, диспепсія, гастрит, глосит, послаблення випорожнень, панкреатит, стоматит, розлади або зміна кольору язика			знебарвлення поверхні зубів
З боку	аномальні	підвищення			

гепатобіліарної системи	функціональні печінкові проби, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази	загального білірубину			
З боку шкіри та підшкірної клітковини		дерматит, надмірне потовиділення, свербіж, висип, кропив'янка			бульозні ураження шкіри, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, алопеція
З боку нирок і сечовидільної системи	підвищення азоту сечовини крові	поліурія, підвищення креатиніну	ниркова недостатність		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		вульвовагінальні порушення			
Загальні розлади та порушення у місці введення		пропасниця, втома, біль у місці ін'єкції, спрага, локалізований біль			
Дослідження	<u>Біохімія</u> Підвищення ЛДГ, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози без голодування. Зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію. Підвищення або зниження калію або бікарбонату. <u>Гематологія.</u> Підвищення	<u>Біохімія</u> Підвищення натрію або кальцію. Зниження глюкози без голодування. Підвищення або зниження хлоридів. <u>Гематологія.</u> Підвищення кількості ретикулоцитів. Зниження кількості нейтрофілів.			

	вмісту нейтрофілів або еозинофілів. Зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів. Підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів.				
--	--	--	--	--	--

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Відкривати вторинну вакуумну упаковку безпосередньо перед використанням.

Несумісність.

Лінелід для ін'єкцій фізично несумісний з такими препаратами для введення через Y- подібний перехідник інфузійної системи: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, фенітоїн натрій, еритроміцину лактобіонат та триметоприм/сульфаметоксазол.

Лінезолід для ін'єкцій хімічно несумісний у комбінації з цефтріаксону натрієвою сіллю. Не можна вводити добавки до розчину для інфузій. Якщо ін'єкційний лінезолід призначається одночасно з іншим препаратом, кожен препарат слід вводити окремо, відповідно до рекомендацій щодо дозування та способу введення кожного засобу.

Упаковка.

По 300 мл у контейнері полімерному у вакуумній полімерній упаковці; по 1 полімерному контейнеру у вакуумній полімерній упаковці у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.

Дата останнього перегляду.

23.01.2020