

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛІНЕЗОЛІД
(LINEZOLID)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: linezolid((s)-N-[[3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]-ацетамід);

основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить 2 мг лінезоліду;

допоміжні речовини: глюкоза безводна, натрію цитрат, кислота лимонна моногідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева 1Н, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні препарати для системного застосування.

Код АТС: J01X X08.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Лінезолід — синтетичний протимікробний засіб групи оксазолідинонів. Активний *in vitro* проти грамполозитивних аеробних бактерій, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: зв'язується з бактерійними рибосомами і перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компоненту процесу трансляції).

Постантибіотичний ефект лінезоліду *in vitro* для *Staphylococcus aureus* становив приблизно 2 год. На експериментальних моделях у тварин постантибіотичний ефект *in vivo* становив 3,6 і 3,9 год для *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*, відповідно. Чутливими до лінезоліду є наступні мікроорганізми:

грамполозитивні аероби — *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* (в тому числі глікопептид-резистентні штами), *Enterococcus faecium* (в тому числі глікопептид-резистентні штами), *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (в тому числі метицилін-резистентні штами), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* (в тому числі штами з помірною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентні штами); *Streptococcus pyogenes*, стрептококи групи *Viridans*, стрептококи групи С,

грамнегативні аероби — *Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*;

грамполозитивні анаероби — *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus* spp.;

грамнегативні анаероби — *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp.;

інші — *Chlamydia pneumoniae*.

Помірно чутливі мікроорганізми *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*

Резистентні мікроорганізми: *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp.

Механізм дії лінезоліду відрізняється від механізмів дії антимікробних препаратів інших класів (наприклад, аміноглікозидів, β-лактамів, антагоністів фолієвої кислоти, глікопептидів, лінкозамідів, хінолонів, рифаміцинів, стрептограмінів, тетрацикліну і хлорамфеніколу). Тому перехресної резистентності між лінезолідом і цими препаратами не існує. Лінезолід активний по відношенню до патогенних мікроорганізмів, як чутливих, так і резистентних до вказаних препаратів. Резистентність до лінезоліду розвивається поступово шляхом багатостадійної мутації 23S рибосомальної РНК і виникає з частотою менше 1×10^{-9} – 1×10^{-11} .

Фармакокінетика. Лінезолід містить біологічно активний (s)-лінезолід, який метаболізується в організмі з утворенням неактивних похідних.

Середні значення фармакокінетичних параметрів (стандартне відхилення) лінезоліду у здорових добровольців після одноразового і багаторазового (до досягнення стаціонарної концентрації лінезоліду в крові) в/в введення представлені в таблиці:

Фармакокінетичні параметри

Режим дозування лінезоліду (600 міліграм розчин для інфузій)	C_{max} мкг /мл (стандартне відхилення)	C_{min} мкг /мл (стандартне відхилення)	T_{max} год (стандартне відхилення)	AUC*, мкг·год /мл (стандартне відхилення)	$t_{1/2}$, год (стандартне відхилення)	CL, мл/год (стандартне відхилення)
одноразово	12,90 (1,60)	—	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
2 рази на добу	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)

Всмоктування. При пероральному застосуванні лінезолід швидко всмоктується з ШКТ. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 2 год, а абсолютна біодоступність становить близько 100 %.

Розподіл. Лінезолід швидко розподіляється в тканинах з хорошою перфузією. Об'єм розподілу препарату після досягнення рівноважної концентрації у здорової дорослої людини становить в середньому 40–50 л, що приблизно дорівнює загальному вмісту води в організмі. Зв'язування з білками крові досягає 31 % і не залежить від концентрації.

Метаболізм. Встановлено, що ізоформи цитохрому CYP450 не приймають участь в метаболізмі лінезоліду *in vitro*, і він не інгібує активність клінічно важливих ізоформ CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Метаболічне окиснення морфолінового кільця приводить в першу чергу до освіти двох неактивних похідних карбонової кислоти з незамкнутим кільцем. Метаболіт гідроксиетілгліцин (А) є основним метаболітом у людини і утворюється унаслідок неферментативного процесу.

Інший метаболіт — аміноетоксиоцтова кислота (В) утворюється в меншій кількості. Описані також інші «мінорні» неактивні метаболіти.

Виведення. Лінезолід в основному виводиться з сечею у вигляді метаболіту А (40%), незміненого препарату С (30–35%) і метаболіту В (10%). Незмінений препарат фактично не визначається в калі; з калом виводиться 6% метаболіту А і 3% метаболіту В.

Фармакокінетика в окремих групах хворих.

Кліренс лінезоліду вищий у дітей і знижується з віком.

Фармакокінетика лінезоліду істотним чином не змінюється в групі пацієнтів віком від 65 років і старше. Відзначені деякі фармакокінетичні відмінності у жінок, які виражалися в дещо меншому об'ємі розподілу, зниженні кліренсу приблизно на 20%, іноді у вищих концентраціях в плазмі.

Оскільки період напіввиведення лінезоліду у жінок і чоловіків істотним чином не відрізняється, необхідності в корекції дози препарату не виникає.

У пацієнтів з помірною, середньої тяжкості або тяжкою нирковою недостатністю корекція дози не потрібна, оскільки немає залежності між кліренсом креатиніну і виведенням препарату нирками.

Оскільки 30% дози препарату виводиться при гемодіалізі протягом 3 год, пацієнтам, які одержують таке лікування, слід призначати введення лінезоліду після діалізу.

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з помірною або середньої тяжкості печінковою недостатністю, у зв'язку з чим немає необхідності в корекції дози препарату. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю фармакокінетика лінезоліду не вивчалася, але з огляду на те, що лінезолід метаболізується в результаті неферментативного процесу, функція печінки не повинна здійснювати істотного впливу на метаболізм препарату.

Показання для застосування. Лікування інфекцій, спричинених чутливими анаеробними і аеробними грампозитивними мікроорганізмами, в тому числі інфекції, що супроводжуються бактеріємією — нозосоміальна пневмонія; позагоспітальна пневмонія; інфекції шкіри і м'яких тканин; ентерококові інфекції, в тому числі спричинені резистентними до ванкоміцину штамми *Enterococcus faecalis* і *E. faecium*.

Спосіб застосування та дози

Внутрішньовенно призначають 2 рази на добу. Розчин для інфузій вводять протягом 30-120 хв.

Пацієнтів, які почали лікування парентеральною формою препарату, за клінічними показаннями, можна перевести на будь-яку лікарську форму лінезоліду для прийому всередину. В цьому випадку підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі всередину становить майже 100 %.

Рекомендовані дози для дорослих і підлітків (12 років і старше):

Показання	Дози і спосіб введення	Тривалість лікування
Госпітальна пневмонія (зокрема з бактеріємією)	600 мг в/в кожні 12 годин	10–14 днів
Негоспітальна пневмонія (зокрема з бактеріємією)	600 мг в/в кожні 12 годин	10–14 днів
Інфекції шкіри і м'яких тканин (зокрема з бактеріємією)*	600 мг в/в кожні 12 годин	10–14 днів
Ентерококові інфекції (в тому числі резистентні до ванкоміцину штамми і форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг в/в кожні 12 годин	14–28 днів

Рекомендовані дози для дітей (від 5 до 11 років включно):

Показання	Дози і спосіб введення	Тривалість лікування
Госпітальна пневмонія (зокрема з бактеріємією)	10 мг/кг в/в кожні 8 годин	10–14 днів
Позагоспітальна пневмонія (зокрема з бактеріємією)	10 мг/кг в/в кожні 8 годин	10–14 днів
Інфекції шкіри і м'яких тканин (зокрема з бактеріємією)*	10 мг/кг в/в кожні 8 годин	10–14 днів
Ентерококові інфекції (в тому числі резистентні до ванкоміцину штамми і форми, що супроводжуються бактеріємією)	10 мг/кг в/в кожні 8 годин	14–28 днів

* Тривалість лікування залежить від природи збудника, локалізації і тяжкості інфекції, а також від клінічного ефекту.

Внутрішньовенну інфузію здійснюють протягом 30–120 хв. Не можна з'єднувати інфузійні пакети послідовно! Видаляти захисну оболонку з фольги необхідно безпосередньо перед

використанням препарату. Слід стискати пакет протягом приблизно 1 хв, щоб переконатися у відсутності порушення його цілісності. Якщо пакет протікає — препарат нестерильний і використанню не підлягає! Залишки розчину слід вилити у відходи. Не використовувати частково заповнені упаковки!

Побічна дія. Біль, спазми в животі, метеоризм, відхилення гематологічних показників і показників функції печінки, діарея, головний біль, кандидомікоз, нудота, спотворення смаку, блювання, скороминуща анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і панцитопенія. Нейропатія (периферична, зорового нерва) зрідка спостерігалася при застосуванні лінезоліду, особливо при перевищенні максимальної рекомендованої тривалості лікування — 28 днів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компоненту препарату, вік до 5 років.

Передозування. Про випадки передозування лінезоліду не повідомлялося. Проводять симптоматичне лікування на фоні заходів, спрямованих на підтримку рівня клубочкової фільтрації. При гемодіалізі виводиться приблизно 30 % дози лінезоліду.

Особливості застосування. Псевдомембранозний коліт різного ступеня тяжкості може розвинути на фоні застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, в тому числі лінезоліду, що слід враховувати при виникненні діареї у пацієнта, який одержує антибіотикотерапію. У деяких пацієнтів, які одержують лінезолід, може розвинути скороминуща мієлосупресія (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і панцитопенія), в залежності від тривалості терапії. У зв'язку з цим необхідно контролювати показники розгорненого аналізу крові у пацієнтів, що мають підвищений ризик виникнення кровотечі, прояву мієлосупресії, приймають препарати, здатні зменшити кількість гемоглобіну, тромбоцитів в крові або порушити їх функціональні властивості, а також при тривалості лікування лінезолідом більше 2 тижнів. Адекватні і контрольовані дослідження препарату Лінезолід у вагітних не проводилися. Лінезолід слід застосовувати в період вагітності лише за абсолютними показаннями, тобто якщо потенційна користь терапії препаратом перевершує потенційний ризик.

Невідомо, чи проникає лінезолід в грудне молоко, тому слід проявляти особливу обережність при застосуванні препарату в період годування груддю.

Ніякого впливу препарату на здатність керувати автомобілем або використовувати інші механізми не спостерігалось

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Лінезолід являє собою слабкий оборотний неселективний інгібітор MAO, тому у деяких пацієнтів може спричинити помірне посилення пресорної дії псевдоефедрину гідрохлориду і фенілпропаноламіну гідрохлориду.

Рекомендується зменшити початкові дози адренергічних препаратів, таких як допамін (або його агоністи), і надалі здійснювати титрування дози.

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється при одночасному призначенні азтреонаму і гентаміцину.

Лінезолід розчин для інфузій сумісний з такими розчинами: 5 % розчином декстрози, 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рингера з лактатом для ін'єкцій.

Не слід вводити додаткові компоненти в розчин лінезоліду для інфузій. Якщо лінезолід призначається одночасно з іншими лікарськими засобами, кожен препарат повинен вводитися окремо відповідно до режиму дозування і способу введення.

Лінезолід в розчині для інфузій хімічно несумісний з наступними препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, фенітоїн натрію, еритроміцину лактобіонат, триметоприм-сульфаметоксазол. Крім того, розчин хімічно несумісний з цефтриаксоном натрію.

При лікуванні туберкульозу з множинною медикаментозною резистентністю призначають в комплексі з іншими протитуберкульозними препаратами I та II ряду.

Умови та термін зберігання. В захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності. 2 роки.

Упаковка. По 100 мл або 300 мл в поліетиленовому флаконі. Флакон разом з інструкцією для застосування у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкон Парентералс (І) Лтд, Індія. (Ahlcon Parenterals (I) Ltd., India).

Місцезнаходження. SP-918, Фейз- III, Бхіваді, Раджастан, Індія
(SP-918, Phase- III, Bhiwadi (Rajasthan), India)