

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ЛІЗОЛІД-600 (LIZOLID-600)

Склад.

Діюча речовина: linezolid;

1 таблетка містить лінезоліду 600 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, гіпромелоза, дибутилфталат, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТС J01X X08.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими анаеробними і аеробними грампозитивними мікроорганізмами, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як:

- нозокоміальна пневмонія;
- негоспітальна пневмонія;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- ентерококові інфекції, включаючи спричинені резистентними до ванкоміцину штамми *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента, що входить до складу препарату. Дитячий вік до 12 років.

Спосіб застосування та дози.

Лізолід призначається внутрішньо 2 рази на добу. Пацієнтів, які почали лікування з парентеральної форми, за клінічними показаннями можна перевести на будь-яку лікарську форму препарату для прийому

внутрішньо. У такому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100 %.

Дози, рекомендовані для дорослих і дітей старше 12 років

Показання	Доза і спосіб введення	Рекомендована тривалість лікування (кількість діб)
Нозокоміальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг перорально кожні 12 годин	10 - 14
Негоспітальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)*		

Ентерококові	600 мг	14 - 28
інфекції	перорально	
(включаючи	кожні 12	
ванкоміцин-	годин	
резистентні штами		
та форми, що		
супроводжуються		
бактеріємією)		

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

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

За неможливості прийому препарату у запропонованому вище дозуванні необхідно застосовувати цей засіб в іншій лікарській формі.

Хворі літнього віку: хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Хворі з нирковою недостатністю: корекція дози не потрібна.

Хворі з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв): корекція дози не потрібна. У зв'язку з невідомою клінічною значимістю високої експозиції (до 10 разів) двох первинних метаболітів лінезоліду у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, у таких хворих лінезолід необхідно застосовувати з обережністю і лише в тому випадку, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Хворі з печінковою недостатністю: корекція дози не потрібна. Однак у зв'язку з обмеженою кількістю клінічних даних застосування лінезоліду у таких пацієнтів рекомендується лише в тому випадку, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Побічні реакції.

Порушення з боку травного тракту: біль у животі, здуття живота, нудота, діарея, блювання, зміна кольору язика. При застосуванні лінезоліду відомі поодинокі випадки поверхневої зміни кольору зубів. У

такому випадку зміна кольору може бути усунена за допомогою професійного зубного очищення (ручне видалення нальоту).

Інфекції та інвазії: кандидоз.

Порушення з боку нервової системи: головний біль, порушення смаку, судороги; нейропатія (периферична, зорового нерва) зрідка спостерігалася при застосуванні лінезоліду, особливо при перевищенні максимальної рекомендованої тривалості лікування, що становить 28 днів.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: оборотна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

Порушення функції органа зору: інколи повідомляється про прогресування оптичної нейропатії до втрати зору. Ці повідомлення головним чином були у пацієнтів при перевищенні максимальної рекомендованої тривалості лікування, що становить 28 днів.

Порушення з боку імунної системи: анафілаксія.

Порушення метаболізму: лактатний ацидоз.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини: висип, ангіоневротичний набряк. Дуже рідко повідомлялося про бульозні порушення шкіри, такі, як описані як синдром Стівенса-Джонсона.

Лабораторні показники: відхилення гематологічних показників та показників функції печінки.

Передозування.

Про випадки передозування Лізоліду не повідомлялося. Рекомендується симптоматичне лікування поряд із заходами, направленими на підтримання рівня клубочкової фільтрації. При гемодіалізі виводиться приблизно 30 % дози лінезоліду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні і контрольовані дослідження щодо застосування препарату у вагітних жінок не проводилися. Лізолід слід застосовувати під час

вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи проникає лінезолід у грудне молоко, тому під час лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Діти.

Дітям віком до 12 років не слід призначати препарат в даній лікарській формі.

Особливості застосування.

Псевдомембранозний коліт різного ступеня тяжкості може розвинути на тлі застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід, та за тяжкістю може бути від помірної до такого, що загрожує життю, що слід враховувати при розвитку діареї у пацієнта, який отримує антибіотикотерапію.

Випадки діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* (СДАД), зафіксовано при застосуванні практично всіх антибактеріальних засобів, включаючи лінезолід. За тяжкістю діарея може бути від помірної до тяжкого фатального коліту. Лікування із застосуванням антибактеріальних засобів змінює нормальну флору ободової кишки, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А і В, що спричиняють виникнення СДАД. Гіперпродукуючі токсини штамів *C. difficile* спричиняють збільшення захворюваності та смертності, оскільки ці інфекції можуть бути рефрактерними до антимікробної терапії та можуть потребувати колектомії. Слід розглянути можливість розвитку СДАД у всіх пацієнтів, в яких протягом застосування антибіотиків виникла діарея. Уважне ведення історії хвороби пацієнта необхідне з моменту повідомлення про виникнення СДАД до двох місяців після застосування антибактеріальних агентів.

У деяких пацієнтів, що отримують лінезолід, може розвинути мишуца мієлосупресія (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і

панцитопенія), що залежить від тривалості терапії. У зв'язку з цим необхідно контролювати показники розгорнутого аналізу крові у пацієнтів, які мають підвищений ризик кровотечі, прояви мієлосупресії у пацієнтів, які приймають препарати, здатні зменшити кількість гемоглобіну чи кількість тромбоцитів у крові або функціональні властивості тромбоцитів, а також при тривалості лікування лінезолідом більше 2 тижнів.

Лінезолідне виявляє клінічної активності щодо грамнегативних мікроорганізмів і не ефективний при лікуванні цього виду інфекції. Якщо припускається наявність супутньої грамнегативної інфекції або вона підтверджена документально, рекомендується терапія препаратами, до яких чутливі грамнегативні бактеріальні штами.

Лізолід потрібно застосовувати з обережністю у пацієнтів із системними інфекціями з високим ризиком розвитку небезпечних ускладнень, такими як інфекції центрального венозного катетера у хворих, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії. Лізолід не показаний для застосування у пацієнтів при септичних станах, пов'язаних з інфекціями катетера.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Ніякого впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не спостерігалось. Але у деяких пацієнтів під час лікування лінезолідом можуть виникати головний біль, порушення зору, тому слід дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботи зі складними механізмами, що потребують уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лінезолід є слабким зворотним неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO), тому у деяких пацієнтів препарат може

викликати помірне посилення пресорної дії псевдоефедринугідрохлориду і фенілпропаноламініугідрохлориду.

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

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється при одночасному призначенні азтреонаму і гентаміцину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лінезолід являє собою синтетичний протимікробний засіб і відноситься до класу оксазолідинонів, речовин з антимікробною активністю, активних *invitro* відносно аеробних грампозитивних бактерій, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: він зв'язується з бактеріальними рибосомами і запобігає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S, який є важливим компонентом процесу трансляції.

Постантибіотичний ефект лінезоліду *invitro* (PAE) для *Staphylococcus aureus* становив приблизно 2 години. На експериментальних моделях у тварин PAE *invivo* дорівнював 3,6 - 3,9 години для *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*, відповідно. До лінезоліду чутливі мікроорганізми:

грампозитивні аероби: *Corynebacterium jeikeium*,
Enterococcus faecalis (включаючи глікопептид-резистентні штами),
Enterococcus faecium (включаючи глікопептид-резистентні штами),
Enterococcus casseliflavus, *Enterococcus gallinarum*,
Listeria monocytogenes, *Staphylococcus aureus* (включаючи метицилін-резистентні штами), *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus haemolyticus, *Streptococcusagalactiae*,
Streptococcus intermedius, *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентні штами);

Streptococcus pyogenes, стрептококи групи Viridans, стрептококи групи C;

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

грампозитивні 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.

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

Механізм дії лінезоліду відрізняється від механізмів дії антимікробних препаратів інших класів (наприклад, аміноглікозидів, бета-лактамів, антагоністів фолієвої кислоти, глікопептидів, лінкозамідів, хінолонів, рифампіцинів, стрептограмінів, тетрациклінів та хлорамфеніколу).

Тому перехресної резистентності між лінезолідом та цими препаратами не існує. Лінезолід активний відносно патогенних мікроорганізмів, як чутливих, так і резистентних до цих препаратів.

Резистентність відносно лінезоліду розвивається повільно шляхом багатостадійної мутації 23 S рибосомальної РНК і відбувається з частотою менше 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .

Фармакокінетика.

Всмоктування. При пероральному застосуванні лінезолід швидко та інтенсивно всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 2 години, а абсолютна біодоступність становить близько 100 %.

Розподіл. Лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Об'єм розподілу препарату при досягненні рівноважної концентрації у здорової дорослої людини становить у 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. Виявлено, що ізоформи цитохрому P450 (CYP) не беруть участь у метаболізмі лінезоліду *in vitro*, і він не інгібує активність клінічно важливих ізоформ CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Метаболічне окиснення морфолінового кільця призводить^г. у першу черг^г. до утворення двох неактивних похідних карбонової кислоти з незамкнутим кільцем. Метаболіт гідроксиетилгліцин (А) є основним метаболітом у людини і утворюється внаслідок неферментативного процесу.

Інший метаболіт — аміноетоксиоцтова кислота (В) – утворюється у меншій кількості. Також описані інші "малі" неактивні метаболіти.

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

Фармакокінетика в окремих групах хворих.

Фармакокінетика лінезоліду істотно не змінюється у групі пацієнтів віком від 65 років і старше.

Відмічено деякі фармакокінетичні відмінності у жінок, що виражалися у дещо нижчому об'ємі розподілу, зниженні кліренсу приблизно на 20 %, інколи у більш високих концентраціях у плазмі.

Оскільки період напіввиведення лінезоліду у жінок і чоловіків істотно не відрізняється, необхідності у коригуванні дози препарату не виникає.

У пацієнтів з помірною, середньою та тяжкою нирковою недостатністю коригування дози не потрібне, оскільки немає залежності між кліренсом креатиніну і виведенням препарату нирками. Оскільки 30 % дози препарату виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, у пацієнтів, які отримують подібне лікування, лінезолід слід призначати після діалізу.

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з помірною або середньою печінковою недостатністю, у зв'язку з чим немає необхідності у коригуванні дози препарату. Фармакокінетика лінезоліду у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не вивчена. Оскільки лінезолід метаболізується внаслідок неферментативного процесу, то очевидно, що функція печінки істотно не змінює метаболізм лінезоліду.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: білі, капсулоподібні таблетки, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку та гладенькі – з іншого.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 таблетки у блістері, кожний блістер у картонній упаковці.

По 4 або 10 таблеток у блістері, кожний в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.

Місцезнаходження.

Офіс: B2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai Desai Road, Mumbai 400 026, India.

B2, Махалакшмі Чемберс, 22, Бхулабхай Десай Род, Мумбаї 400 026, Індія.

Завод: Satpur, Nasik- 422 007, Maharashtra, India.

Сатпур, Насік-422 007, Махараштра, Індія.