

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ЛІЗОЛІД В/В (LIZOLID I/V)

Склад.

Діюча речовина: linezolid;

100 мл розчину містять 200 мг лінезоліду;

допоміжні речовини: декстрази моногідрат, натрію цитрат, кислота лимонна, моногідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТС J01X X08.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату.

Неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення.

Протипоказаний пацієнтам, які приймають будь-які лікарські засоби, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід) або протягом 2 тижнів після прийому таких препаратів.

Одночасне застосування з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами, агоністами 5-HT₁-рецепторів серотоніну (триптанами), прямими та непрямими симпатоміметиками (включаючи адренергічні бронходилататори,

псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресорами (епінефрин, норепінефрин), допамінергічними сполуками (допамін, добутамін), петидином або буспіроном.

Спосіб застосування та дози.

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

Лізолід В/В призначають 2 рази на добу внутрішньовенно. Розчин для інфузій слід вводити протягом 30 - 120 хв.

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

Дози, рекомендовані для дорослих та дітей старше 12 років

Показання	Доза і спосіб застосування	Рекомендована тривалість лікування (кількість послідовних діб)
Нозокоміальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг внутрішньовенно кожні 12 годин	10 - 14
Негоспітальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються		

бактеріємією)

Інфекції шкіри та м'яких
тканин (включаючи
форми, що
супроводжуються
бактеріємією)

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

**Дози, рекомендовані для дітей (від народження* до 11 років
включно)**

Показання	Доза і спосіб застосування	Рекомендована тривалість лікування (кількість послідовних діб)
Нозокоміальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)	10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 годин	10 - 14
Негоспітальна пневмонія (включаючи		

форми, що
супроводжуються
бактеріємією)

Інфекції шкіри та
м'яких тканин
(включаючи форми, що
супроводжуються
бактеріємією)

Ентерококові інфекції (включаючи ванкоміцинрезистентні штами та форми, що супроводжуються бактеріємією)	10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 годин	14 - 28
--	--	---------

* Недоношені новонароджені віком до 7 днів (гестаційний вік менше 34 тижнів) мають нижчий системний кліренс лінезоліду та більше значення показника площі під кривою «концентрація-час» (AUC), ніж доношені новонароджені та старші діти. Починаючи з 7-го дня життя, значення кліренсу лінезоліду та показника AUC у недоношених новонароджених подібні значенням у доношених новонароджених та старших дітей.

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

Сумісні розчини для інфузій: 5 % розчин глюкози (декстрази) для ін'єкцій, 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій, розчин Рінгералактатний для ін'єкцій.

Пацієнти літнього віку.

Немає потреби в корекції дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Немає потреби в корекції дози.

Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (зокрема із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв): в корекції дози потреби немає. Через невідоме клінічне значення вищої системної експозиції (до 10 разів) двох основних метаболітів лінезоліду у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю препарат слід застосовувати з особливою обережністю у цих пацієнтів та лише у тому разі, коли очікувані переваги від терапії вищі за потенційний ризик. Приблизно 30 % від прийнятої дози лінезоліду виводиться протягом 3-годинного гемодіалізу, тому Лізолід В.В. слід вводити після проведення діалізу пацієнтам, які отримують таке лікування. Основні метаболіти лінезоліду в певній кількості видаляються з організму при проведенні гемодіалізу, проте концентрації цих метаболітів все ж лишаються значно вищими після процедури діалізу, ніж концентрації, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з незначно чи помірно вираженою нирковою недостатністю. Таким чином, Лізолід В/В слід з обережністю призначати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, та лише у тому разі, коли очікувана перевага від терапії вища за потенційний ризик.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Немає потреби в корекції дози.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидоз (зокрема оральний та вагінальний кандидоз) або грибкові інфекції, вагініт.

З боку імунної системи: анафілаксія, порушення трофіки та метаболізму: лактатацидоз.

З боку системи крові: еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, мієлосупресія.

Психічні розлади: безсоння.

З боку нервової системи: головний біль, металевий присмак у роті, запаморочення, гіпостезія, парестезія; периферична нейропатія, судоми, серотоніновий синдром (ці побічні ефекти спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися лінезолідом довше рекомендованого періоду 28 днів).

З боку органа зору: погіршення зору, нейропатія зорового нерва, що інколи прогресувала до втрати зору (випадки переважно спостерігались у пацієнтів, які отримували препарат довше максимального рекомендованого терміну його застосування, який становить 28 днів).

З боку органа слуху: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, флебіт/тромбофлебіт, транзиторні ішемічні атаки, тахікардія.

З боку травного тракту: 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.

З боку гепатобіліарної системи: аномальні функціональні печінкові проби, панкреатит.

З боку шкіри: дерматит, підвищене потовиділення, свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона.

З боку сечовидільної системи: поліурія, ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: вульвовагінальні порушення.

Загальні порушення та розлади в місці введення: втома, гарячка, біль у місці ін'єкції, спрага, локальний біль.

Лабораторні показники: підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ, лужної фосфатази, азоту сечовини крові, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози поза голодуванням; зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію; підвищення або зниження калію або бікарбонату;

підвищення загального білірубіну, креатиніну, натрію або кальцію. Зниження глюкози поза голодуванням; підвищення або зниження хлоридів; підвищення вмісту нейтрофілів та еозинофілів; зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів; підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; підвищення кількості ретикулоцитів. Зниження кількості нейтрофілів.

Передозування.

Про випадки передозування лінезоліду не повідомлялося. У разі передозування показане симптоматичне лікування з проведенням заходів щодо підтримки рівня клубочкової фільтрації. При проведенні гемодіалізу з організму виводиться приблизно 30 % прийнятої дози препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні і контрольовані дослідження щодо застосування Лізоліду В/В у період вагітності не проводилися, тому препарат можна застосовувати в цей період тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Не відомо, чи проникає лінезолід у грудне молоко, тому препарат можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Діти.

Застосовують з перших днів життя.

Діти та підлітки (віком до 18 років): у підлітків (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 осіб 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 у 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).

Особливості застосування.

Лізолід В/В є оборотним, неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО); проте в дозах, що застосовуються для антибактеріальної терапії, препарат не виявляє антидепресивного ефекту. Дані щодо взаємодії та безпеки препарату Лізолід В/В за умови призначення пацієнтам з супутніми захворюваннями або таким, які приймають супутні препарати, що можуть поставити їх під ризик пригнічення МАО, обмежені. Тому за описаних обставин застосовувати Лізолід В/В не рекомендовано, окрім випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу пацієнта.

Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність утримуватися від прийому їжі, багатої на тирамін.

Препарат містить глюкозу, тому його слід з обережністю призначати хворим на цукровий діабет або з іншими станами, що характеризуються порушеною толерантністю до глюкози.

Були повідомлення про оборотну мієлосупресію у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід, (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія), вираженість якої може бути залежною від дози препарату та тривалості лікування. У випадках з відомим наслідком,

після відміни лінезоліду, порушені гематологічні показники поверталися до рівня, що спостерігався перед початком лікування. Ризик розвитку цих ефектів може бути пов'язаний з тривалістю лікування. Тромбоцитопенія може виникати частіше у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, незалежно від того, чи знаходиться пацієнт на діалізі. Тому слід здійснювати контроль розгорнутого клінічного аналізу крові пацієнтам, які мають вже існуючу анемію, гранулоцитопенію, тромбоцитопенію; приймають препарати, здатні знижувати рівень гемоглобіну або кількість тромбоцитів у периферійній крові чи пригнічувати їх функцію; мають тяжку ниркову недостатність; мають підвищений ризик виникнення кровотеч;раніше виявлену мієлосупресію; або які отримують лінезолід довше 2 тижнів.Таким пацієнтамЛізолід В/В можна призначати тільки тоді, коли є можливість ретельного моніторингу рівнів гемоглобіну, показників розгорнутого аналізу крові та тромбоцитів. У випадках значної мієлосупресії протягом терапії лінезолідом необхідно припинити лікування, за винятком випадків, коли продовження лікування визнано вкрай необхідним. У таких випадках необхідно здійснювати інтенсивний моніторинг показників розгорнутого аналізу крові та впровадити відповідні стратегії ведення пацієнта.

Додатково рекомендовано проводити моніторинг показників розгорнутого аналізу крові (включаючи рівень гемоглобіну, тромбоцитів, загальну та диференціальну кількість лейкоцитів) у пацієнтів, що приймають лінезолід раз на тиждень, незалежно від початкових показників розгорнутого аналізу крові.

У деяких пацієнтів при застосуванні Лізоліду В/В довше максимально рекомендованого періоду 28 днів спостерігався більш високий рівень розвитку тяжкої анемії. Ці пацієнти частіше потребували гемотрансфузії. Повідомлялось про розвиток лактатного ацидозу при застосуванні лінезоліду. Пацієнти, які приймають лінезолід та в яких

спостерігається повторно нудота або блювання, ацидоз з невизначених причин або зниження рівня бікарбонатів у крові, потребують невідкладного медичного обстеження.

У пацієнтів, які були рандомізовано вибрані для лікування лінезолідом і у яких до початку лікування були ідентифіковані лише грампозитивні збудники інфекції, включаючи підгрупу пацієнтів з грампозитивною бактеріємією, спостерігалась така ж сама частота виживання, що і в пацієнтів з групи препарату порівняння.

Лінезолід не виявляє клінічної активності щодо грамнегативних збудників, тому його застосування при інфекціях, спричинених цими мікроорганізмами, не показано. У разі, якщо встановлена або підозрюється наявність супутньої грамнегативної інфекції, показано застосування специфічної щодо грамнегативних мікроорганізмів протимікробної терапії.

Лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з високим ризиком системних інфекцій, що становлять загрозу для життя, зокрема, при інфекціях, спричинених встановленим центральним венозним катетером, пацієнтам відділень інтенсивної терапії. Застосування лінезоліду для лікування пацієнтів із септичною інфекцією, спричиненою встановленими венозними катетерами, не схвалено.

Лізолід В/В слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю і тільки тоді, коли очікувана користь від препарату перевищує потенційний ризик.

У пацієнтів з тяжким ураженням функції печінки рекомендовано застосовувати Лізолід В/В лише у разі, коли очікувана користь від препарату перевищує потенційний ризик.

Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи

лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя.

Про діарею, пов'язану із *Clostridium difficile*, повідомлялося при застосуванні майже всіх протимікробних засобів, включаючи лінезолід; ступінь її тяжкості може варіювати від незначної діареї до фатального коліту. Лікування антибактеріальними засобами порушує нормальний склад мікрофлори товстого кишечника, що веде до надмірного росту *C. difficile*. *C. difficile* продукує токсини А і В, які спричиняють розвиток діареї. Гіпертоксин, що продукується штамми *C. difficile*, призводить до підвищення захворюваності та летальності, оскільки ці інфекції можуть бути рефрактерними до антимікробної терапії та можуть потребувати проведення колектомії. Діарея, пов'язана з *C. difficile*, повинна бути запідозрена у всіх пацієнтів з діареєю, що виникла після застосування антибіотиків. Потрібно уважно збирати анамнез, оскільки випадки асоційованої з *C. difficile* діареї можуть розвиватися через більше ніж 2 місяці після прийому антибактеріальних засобів.

Повідомлялось про випадки периферичної та оптичної невропатії у пацієнтів, які приймали лінезолід, найчастіше при застосуванні препарату довше максимально рекомендованого терміну – 28 днів. У випадках оптичної невропатії, яка прогресувала до втрати зору, пацієнти отримували препарат протягом періоду, який перевищував максимальний рекомендований термін лікування. У разі виникнення таких симптомів, як зниження гостроти зору, зміна сприйняття кольорів, нечіткість зору або дефекти полів зору, рекомендовано термінове офтальмологічне обстеження. Функцію зору слід контролювати у всіх пацієнтів, які приймають лінезолід протягом тривалого періоду (3 місяці або більше) та у всіх пацієнтів, які скаржаться на виникнення нових симптомів з боку органа зору незалежно від тривалості терапії лінезолідом. У разі розвитку периферійної невропатії або невропатії зорового нерва слід виважити

доцільність подальшого застосування лінезоліду та пов'язаний з цим потенційний ризик.

Рідко повідомлялось про випадки виникнення судом у пацієнтів, які приймали лінезолід. У більшості випадків – наявність в анамнезі судомних нападів чи факторів ризику виникнення судом.

Були повідомлення про випадки серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних засобів, включаючи антидепресанти, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs).

Коли одночасне застосування Лізоліду В/В і серотонінергічних засобів є клінічно необхідним, пацієнт повинен перебувати під ретельним медичним наглядом для своєчасного виявлення ознак та симптомів серотонінового синдрому, таких як когнітивна дисфункція, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації. У разі виникнення вказаних ознак та симптомів лікар повинен розглянути питання про необхідність припинення застосування одного з двох чи обох цих препаратів. Після відміни серотонінергічного препарату вказана симптоматика може зникати.

Лізолід В/В оборотно знижує фертильність та зумовлює анормальну морфологію сперми у дорослих самців щурів при рівнях експозиції, що приблизно дорівнюють таким у людини. Можливі ефекти препарату на репродуктивну систему людини не відомі.

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

Немає даних.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Супутнє застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну призводить до підвищення середнього систолічного артеріального тиску на 30 - 40 ммрт. ст., порівняно з

підвищенням на 11 - 15 ммрт. ст. при застосуванні лише лінезоліду, на 14 - 18 ммрт. ст. при застосуванні лише псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, на 8 - 11 ммрт. ст. при застосуванні плацебо. Рекомендовано знижувати початкову дозу адренергічних засобів, таких як допамін або агоністидопаміну, та поступово титрувати до досягнення бажаної клінічної відповіді. Спостерігалися випадки серотонінового синдрому при одночасному застосуванні лінезоліду та серотонінергічних засобів.

Фармакокінетика лінезоліду не змінювалась при одночасному застосуванні з азтреонамом або гентаміцином.

Необхідно утримуватися від вживання надмірної кількості їжі та напоїв з високим вмістом тираміну (твердий сир, екстракт дріжджів, недистильовані алкогольні напої, продукти, що містять ферментовані соєві боби, такі як соєвий соус).

Лінезолід не метаболізується системою цитохрому P450 (CYP) і не пригнічує жодну із клінічно важливих людських CYP ізоформ (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). При застосуванні лінезоліду не очікується CYP450-індукованих взаємодій.

При додаванні варфарину до терапії препаратом Лізолід В/В у рівноважному стані, спостерігалось 10 % зниження середнього максимального міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) в поєднанні із 5 % зниженням площі під кривою МНВ. Даних від пацієнтів, що приймали варфарин та лінезолід, не достатньо для оцінки клінічної значущості цих спостережень.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лінезолід – це синтетичний протимікробний засіб, який належить до класу оксазолідинонів, речовин з антимікробною активністю, активних *invitro* щодо 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 *in vitro* (PAE) для *Staphylococcus aureus* становив приблизно 2 години. На експериментальних моделях у тварин PAE *in vivo* дорівнював 3,6 - 3,9 години для *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae* відповідно.

До лінезоліду чутливі мікроорганізми:

грампозитивні аероби *Corynebacterium jeikeium*,
Enterococcus faecalis (включаючи глікопептидрезистентні штами),
Enterococcus faecium (включаючи глікопептидрезистентні штами), *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*,
Listeria monocytogenes, *Staphylococcus aureus* (включаючи метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus haemolyticus, *Streptococcusagalactiae*,
Streptococcus intermedius, *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилінрезистентні штами);
Streptococcus pyrogenes, 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*.

Мікроорганізми з проміжною чутливістю: *Legionella* spp.,
Moraxella catarrhalis, *Mycoplasma* spp. Резистентні мікроорганізми:
Neisseria spp., *Pseudomonas* spp.

Механізм дії лінезоліду відрізняється від механізмів дії антимікробних препаратів інших класів (наприклад, аміноглікозидів, бета-лактамів, антагоністів фолієвої кислоти, глікопептидів, лінкозамідів, хінолонів,

рифампіцинів, стрептограмінів, тетрациклінів і хлорамфеніколу). Тому перехресної резистентності між лінезолідом і 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. Лізолід В/В містить (s)-лінезолід біологічно активний і метаболізується в організмі з утворенням неактивних похідних. Розчинність лінезоліду у воді становить приблизно 3 мг/мл і не залежить від рН у діапазоні 3 - 9. Середні фармакокінетичні параметри (стандартне відхилення) лінезоліду у здорових добровольців після одноразового і багаторазового (до досягнення стаціонарної концентрації лінезоліду в крові) внутрішньовенного введення наведені в таблиці:

Фармакокінетичні параметри

Режим дозування лінезоліду	C_{max} мкг/мл (SD)	C_{min} мкг/мл (SD)	T_{max} год.(SD)	AUC* мкг.год/ мл (SD)	$t_{1/2}$ год. (SD)	CL мл/год (SD)
600 мг розчину для інфузій	12,9 (1,6)	-	0,5 (0,1)	80,2 (33,3)	4,4 (2,4)	138 (39)
- одноразово	15,1 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,7 (31)	4,8 (1,7)	123 (40)

- 2 рази на добу

C _{max}	-	максимальна	концентрація	у	плазмі;
C _{min}	-	мінімальна	концентрація	у	плазмі;
T _{max}	-	час	до	досягнення	C _{max} ;
AUC*	-	площа	під	кривою	«концентрація-час»;
t _{1/2}	-	період			напіввиведення;
CL	-		системний		кліренс;

SD - стандартне відхилення.

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 Р450 (СYP) не беруть участі у метаболізмі лінезоліду *in vitro* і він не інгібує активності клінічно важливих ізоформ СYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1.3A4). Метаболічне окиснення морфолінового кільця приводить в першу чергу до утворення двох неактивних похідних карбонової кислоти з незамкнутим кільцем. Метаболіт гідроксіетилгліцин (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 із сечею у вигляді метаболіту А (40 %), незміненого препарату (30 - 35 %) і метаболіту В (10 %). Незмінений препарат фактично не визначається у фекаліях; з фекаліями виділяється 6 % метаболіту А і 3 % метаболіту В.

Фармакокінетика в окремих групах хворих. Кліренс лінезоліду вищий у дітей і знижується зі збільшенням віку.

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

Відмічені деякі фармакокінетичні відмінності у жінок, які виражались 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, потреби коригувати дозу препарату не виникає.

Для пацієнтів з помірною, середньою та тяжкою нирковою недостатністю коригування дози не потрібно, оскільки немає залежності між кліренсом креатиніну і виведенням препарату нирками. Оскільки 30 % дози препарату виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, пацієнтам, 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 потреби коригувати дозу препарату.

Фармакокінетика лінезоліду у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не вивчена.

Однак, оскільки лінезолід метаболізується внаслідок неферментативного процесу, то очевидно, що функція печінки істотно не змінює метаболізм лінезоліду.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин від безбарвного до злегка жовтого кольору, що не містить видимих часток та волокон.

Несумісність.

Препарат сумісний з такими розчинами: 5 % розчин декстрози, 0,9 % розчин хлориду натрію, розчин Рінгер-лактат для ін'єкцій.

Лізолід В/В фізично несумісний з такими препаратами для введення через Y-подібний перехідник інфузійної системи: амфотерицин В,

хлорпромазинугідрохлорид, діазепам, пентамідинуізоіонат, фенітоїн натрій, еритроміцину лактобіонат та триметоприм/сульфаметоксазол.

Лінезолід 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.

Термін придатності 18 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 С.

Зберігати в недоступному для дітей місці

Упаковка.

По 100 мл розчину у флаконі, кожний флакон у пакеті із поліетилену та у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД.

Місцезнаходження.

Б/2, МахалакшміЧемберс, 22, БхулабхайДесайРод, Мумбаї 400 026,
Індія

B/2, MahalaxmiChambers, 22, BhulabhaiDesaiRoad, Mumbai 400 026,
India.