

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.01.2017 № 33**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/15694/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛІНЕЗОЛІД АЛВОГЕН**  
**(LINEZOLID ALVOGEN)**

**Склад:**

діюча речовина: linezolid;

1 мл розчину містить лінезоліду 2 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна (E 330); глюкоза, моногідрат (апірогенна); натрію цитрат (E 331); кислота хлористоводнева (E 507)\*, натрію гідроксид (E 524)\*; вода для ін'єкцій

\*Використовуються у виробничому процесі для встановлення рН розчину в межах 4,5 – 5,0.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора, безбарвна або жовтувата рідина.

**Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

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

До лінезоліду чутливі такі мікроорганізми: грампозитивні аероби *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Coagulase negative staphylococci*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококи групи С, стрептококи групи G; грампозитивні анаероби *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, бактерії роду *Peptostreptococcus*; первинно резистентні мікроорганізми *Haemophilus influenzae*, *Legionella Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, бактерії роду *Neisseria*, ентеробактерії, бактерії роду *Pseudomonas*.

Хоча лінезолід продемонстрував деяку активність в умовах *in vitro* стосовно *Chlamydia pneumoniae*, недостатньо даних, щоб довести його клінічну ефективність.

**Фармакокінетика.**

Лінезолід в основному містить (S)-лінезолід, який є біологічно активним та метаболізується з утворенням неактивних похідних.

**Абсорбція.** Лінезолід інтенсивно та швидко всмоктується після застосування перорально. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 2 годин після застосування.

Абсолютна пероральна біодоступність лінезоліду (перехресне дослідження із застосуванням препарату перорально та внутрішньовенно) є повною (близько 100 %).

Прийом їжі суттєво не впливає на абсорбцію препарату, а абсорбція при застосуванні оральної суспензії є такою самою, як і при прийомі таблеток, покритих плівковою оболонкою.

**Розподіл.** Об'єм розподілу у рівноважному стані становив у здорових добровольців в середньому 40-50 л і приблизно відповідав загальній кількості води в організмі. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 31 % та не залежить від концентрації.

**Метаболізм.** Лінезолід переважно метаболізується за допомогою окиснення морфолінового кільця з утворенням переважно двох неактивних похідних карбонової кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксіоцтової кислоти (PNU-142300) і метаболіту гідроксіетилгліцину (PNU-142586). Метаболіт гідроксіетилгліцину (PNU-142586) – це переважно людський метаболіт, і вважається, що він утворюється неферментативним шляхом. Метаболіт аміноетоксіоцтової кислоти (PNU-142300) утворюється в меншій кількості. Описано інші, другорядні та неактивні метаболіти.

**Виведення.** У пацієнтів з нормальною функцією нирок або легкою чи помірною нирковою недостатністю лінезолід переважно виводиться у рівноважному стані з сечею у вигляді PNU-142586 (40 %), вихідної речовини (30 %) та PNU-142300 (10 %). Фактично вихідна речовина є відсутня у калі, хоча приблизно 6 % та 3 % кожної введеної дози визначається у вигляді PNU-142586 та PNU-142300 відповідно. Період напіввиведення лінезоліду в середньому становить близько 5-7 годин.

Ненирковий кліренс становить приблизно 65 % загального кліренсу лінезоліду. Незначна нелінійність кліренсу спостерігається при підвищенні доз лінезоліду. Це виникає через зменшення ниркового та нениркового кліренсу при вищих концентраціях лінезоліду. Проте ця різниця у кліренсі є незначною і не впливає 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 фоні 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 показано призначення комбінованої терапії.

#### **Противоказання.**

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

Лінезолід не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які лікарські засоби, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом 2 тижнів після їх прийому.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, лінезолід 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-НТ<sub>1</sub> 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 взаємодії.***

### ***Інгібітори моноаміноксидази***

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських засобів та дослідженнях безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду пацієнтам, які отримують супутню терапію препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта.

### ***Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску***

У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід збільшує підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламідом гідрохлоридом. Комбіноване введення лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламідом 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 виявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

### ***Потенційні серотонінергічні взаємодії***

Потенційні взаємодії лікарських засобів 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).

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 застосування лінезоліду та серотонінергічних 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, лікування пацієнтів, для яких лікування як лінезолідом, так і серотонінергічними препаратами має вирішальне значення, описано у розділі «Особливості застосування».

### ***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 максимальної концентрації лінезоліду на 21 % і зниження площі під кривою «концентрація-час» (AUC) 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. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватись більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з таким у молодших пацієнтів. 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 у 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 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 рівня гемоглобіну, загального аналізу крові та, за можливості, кількості тромбоцитів. Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно припинити. Виключенням є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях потрібно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування.

Крім того, рекомендовано щотижня контролювати показники загального аналізу крові (включаючи рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, загальну кількість лейкоцитів та розгорнуту лейкоцитарну формулу) у пацієнтів, які отримують лінезолід, незалежно від вихідних показників аналізу крові.

У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Також повідомлялося про випадки анемії з потребою у переливанні крові. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів.

Були повідомлення про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід протягом більш ніж 28 днів. Після припинення застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок проведення лікування анемії або навіть без лікування.

#### *Летальність у пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричинених грампозитивними збудниками*

При ускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин для лікування пацієнтів зі встановленою або можливою асоційованою інфекцією грамнегативними збудниками лінезолід слід застосовувати лише за відсутності інших варіантів лікування. За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

### *Діарея та коліт, пов'язані із застосуванням антибіотиків*

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. За наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, або у разі 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 спричинюють 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 розвиватись такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату протягом більш ніж 28 днів.

### *Серотоніновий синдром*

Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як СІЗС). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане, за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з ним 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*

Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору, у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом. Такі повідомлення, у першу чергу, стосувалися пацієнтів, які отримували препарат протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Всім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадіння 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, 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 нейропатій при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.

#### *Судоми*

Повідомлялося про виникнення судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику, як судоми в анамнезі. Пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, якщо у них раніше виникали судоми.

#### *Інгібітори моноаміноксидази (МАО)*

Лінезолід є неселективним інгібітором МАО зворотної дії. Проте в дозах, які застосовуються для антибактеріальної терапії, він не виявляє пригнічувального впливу. У ході досліджень взаємодії лікарських засобів та досліджень безпеки лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду пацієнтам 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 вивчався.

Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, у 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.

#### *Дослідження*

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більш ніж 28 днів не встановлені.

У дослідженнях 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 48 мг (тобто 14,4 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.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Немає адекватних даних щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам. Препарат не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. 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. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») під час прийому лінезоліду та рекомендувати їм не керувати автомобілем або іншими механізмами у разі виникнення таких симптомів.

### Спосіб застосування та дози.

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

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

Таблиця

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 бактеріемією)			
Ускладнені інфекції шкіри та її структур			
Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, що супроводжуються бактеріемією	10 мг/кг внутрішньовенно	600 мг внутрішньовенно	14-28
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 віком < 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 починати 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.

\*\* Лінезолід застосовують в іншій лікарській формі.

**Вказівки щодо застосування.** Лінезолід для внутрішньовенних ін'єкцій, готових до застосування, випускається в одноразових інфузійних пакетах. Безпосередньо перед застосуванням видалити захисну упаковку із фольги і провести візуальну перевірку лікарського засобу на наявність механічних домішок; протягом приблизно 1 хвилини стискувати пакет, щоб впевнитися в його цілісності. Якщо пакет протікає, розчин не застосовують, 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 лінезоліду 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 для внутрішньовенних ін'єкцій слід промити інфузійним розчином, сумісним з лінезолідом та з іншим препаратом, який вводиться через цю систему.

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

#### Основні випадки несумісності

Виникала фізична несумісність, коли лінезолід 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, лінезолід 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 менше 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 рекомендують 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 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 перевага від лікування вища за потенційний ризик.

#### *Діти.*

Застосовують 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 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) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).



### ***Передозування.***

Не було зареєстровано випадків передозування.

*Лікування.* Специфічного антидоту немає.

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.***

*Інфекції та інвазії:* кандидоз (зокрема оральний та вагінальний кандидоз) або грибкові інфекції, вагініт, антибіотикоасоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт.

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

*З боку імунної системи:* анафілаксія.

*З боку метаболізму:* лактоацидоз, гіпонатріємія.

*З боку психіки:* безсоння.

*З боку нервової системи:* 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:* дзвін у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* аритмія, тахікардія, артеріальна гіпертензія, флебіт, тромбофлебіт, транзиторна ішемічна атака.

*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, знебарвлення поверхні зубів.

*З боку гепатобіліарної системи:* аномальні функціональні печінкові проби, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази, підвищення загального білірубіну.

*З боку шкіри:* дерматит, надмірне потовиділення, свербіж, висип, кропив'янка, бульозні ураження шкіри, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некрозис, ангіоедема, алопеція.

*З боку сечовидільної системи:* підвищення азоту сечовини крові, поліурія, підвищення креатиніну, ниркова недостатність.

*З боку репродуктивної системи:* вульвовагінальні порушення.

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

*Лабораторні показники:*

*біохімія:* підвищення лужної фосфатази, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози без голодування; зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію; підвищення або зниження калію або бікарбонату; підвищення натрію або кальцію; зниження глюкози без голодування; підвищення або зниження хлоридів;

*гематологія:* підвищення вмісту нейтрофілів або еозинофілів; зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів; підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів, підвищення кількості ретикулоцитів; зниження кількості нейтрофілів.

***Термін придатності.*** 3 роки.

### ***Умови зберігання.***

Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла місці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Вміст пакета необхідно використати одразу ж після відкриття.

**Несумісність.**

Лінезолід 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 цефтриаксону натрієвою сіллю.

Не можна вводити добавки до розчину для інфузій. Якщо ін'єкційний лінезолід призначають одночасно з іншим препаратом, кожен препарат слід вводити окремо, відповідно до рекомендацій щодо дозування та способу введення кожного засобу.

**Упаковка.**

По 300 мл розчину в інфузійній системі (контейнері) з прозорого, безбарвного або жовтуватого поліпропілену, з одним портом або двома портами для вивільнення лікарського засобу.

1 інфузійна система в прозорому целофановому контейнері (захисній оболонці). По 1 або 10 інфузійних систем (контейнерів) у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сінтон Хіспанія, С.Л.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Полігоно Індастріал Лес Салінес, Каррер Кастелло, 1, 08830 Сант Бої де Ллобрегат (Барселона), Іспанія.

**Заявник.**

Алвоген ІПКo С.ар.л

**Місцезнаходження заявника.**

5, Руе Хайєнхафф, L-1736, Зеннінгерберг, Люксембург.

**Дата останнього перегляду. 17.01.2017.**