

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНЕКОК
(LINECOC)

Склад:

діюча речовина: лінезолід;

1 таблетка містить 600 мг лінезоліду;

допоміжні речовини: полоксамер 407, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К30, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна (тип 102), лактоза моногідрат, тальк, магнію стеарат;

плівкове покриття Opadry White YS-1-18202-A: гіпромелоза (E464), титану діоксид (E171), макрогол (MW 400) / поліетиленгліколь;

синя фарба для друку: етанол, вода, очищений шелак (E904), пропіленгліколь, FD&C Blue No.1 (E133 Brilliant Blue FCF), амонію гідроксид (E527).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі овальні двоопуклі таблетки з написом «600» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Лінезолід — синтетичний антибактеріальний лікарський засіб, що належить до нового класу антимікробних засобів — оксазолідинонів. Він виявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід вибірково пригнічує синтез білків бактерій через унікальний механізм дії. Він безпосередньо зв'язується із рибосомами бактерій (23S з 50S субодиниць) та перешкоджає утворенню функціонального початкового комплексу 70S (важливого компонента процесу трансляції).

Поширеність набутої резистентності окремих видів може змінюватися географічно та у часі, тому бажано враховувати місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Чутливі мікроорганізми

Грампозитивні аеробні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus**, коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, *Group C streptococci*, *Group G streptococci*.
Грампозитивні анаеробні мікроорганізми: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*.

Резистентні мікроорганізми: *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species*.

* Клінічна ефективність була продемонстрована стосовно чутливих штамів згідно із затвердженими показаннями.

Хоча лінезолід демонструє деяку активність *in vitro* проти *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, не достатньо даних для підтвердження клінічної ефективності в цих випадках.

Перехресна резистентність

Механізм дії лінезоліду відрізняється від такого інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних штамів (метицилінрезистентних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів, а також пеніцилін- і еритроміцинрезистентних стрептококів) *in vitro* показують, що лінезолід зазвичай активний щодо мікроорганізмів, стійких до одного або декількох інших класів антимікробних агентів. Стійкість до лінезоліду пов'язана з точковими мутаціями в 23S рРНК.

Фармакокінетика

Лікарський засіб містить лінезолід, що є біологічно активною речовиною та метаболізується до неактивних похідних.

Абсорбція. Лінезолід інтенсивно всмоктується після перорального застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається приблизно через 1–2 години після застосування, а абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %. Тому лінезолід можна застосовувати перорально або внутрішньовенно без корекції дози. Лінезолід можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Час до досягнення $C_{\max}$ 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 фармакологічною кривою «концентрація — час» ($AUC_{0-\infty}$), 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 лікарського засобу. Об'єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40–50 л. Концентрація лінезоліду визначалася в різних рідинах за участю обмеженої кількості учасників у дослідженнях фази 1 після багаторазового 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 метаболізується переважно шляхом окиснення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбонової кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксіоцтової кислоти (А) і метаболіту гідроксietилгліцину (В). Передбачається, що метаболіт А утворюється ферментативним шляхом, тоді як утворення метаболіту В опосередковується неферментативним механізмом, що включає хімічне окиснення 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 до кінця не вивчені.

Виведення. Ненирковий кліренс становить приблизно 65 % від загального кліренсу лінезоліду. У рівноважному стані приблизно 30 % дози лікарського засобу 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 складає чисту каналцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі майже не визначається, тоді як приблизно 6 % дози лікарського засобу виявляється в 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 лікарського засобу при його вищих концентраціях. Проте ця різниця у кліренсі була незначна і не впливала на уявний період напіввиведення.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності, проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів з більшим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Фармакокінетика лінезоліду та двох його метаболітів також була досліджена у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які знаходяться на гемодіалізі. У дослідженні ТСНН 14 пацієнтів отримували 600 мг лінезоліду кожні 12 годин протягом 14,5 дня. Оскільки незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, для пацієнтів з

нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити доцільність застосування лінезоліду пацієнтам при наявності ниркової недостатності та потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася у 7 пацієнтів із порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А або В за шкалою Чайлда — П'ю). На підставі наявних даних для пацієнтів із ураженням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів із ураженням функції печінки тяжкого ступеня не оцінювалася.

Клінічні характеристики

Показання

Для лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами визначених мікроорганізмів:

- нозокоміальна 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*. Застосування лінезоліду у лікуванні виразкових пролежнів не вивчено;
- неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*;
- резистентні до ванкоміцину інфекції, спричинені штамами *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Лінезолід не показаний для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами. У разі підозри або виявлення грамнегативного збудника потрібно негайно розпочати специфічну терапію грамнегативної інфекції.

Протипоказання

Гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Лінезолід не слід застосовувати під час прийому будь-яких медичних препаратів, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), та протягом 2 тижнів після прийому таких препаратів.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам за таких умов:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїдний синдром, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення;
- супутній прийом інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, трициклічних антидепресантів, агоністів 5-HT₁ рецепторів серотоніну (триптанів), прямих та непрямих симпатоміметиків (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресорів (епінефрину, норепінефрину), допамінергічних сполук (допаміну, добутаміну), петидину або буспірону.

У період застосування лікарського засобу слід припинити грудне годування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори моноаміноксидази (МАО)

Лінезолід є неселективним інгібітором 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід збільшує підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином та фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Одночасне застосування лінезоліду і псевдоефедрину або фенілпропаноламіну 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 лікарських засобів, які виявляють вазопресорний вплив, включаючи дофамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими лікарськими засобами.

Потенційні серотонінергічні взаємодії

Потенційні взаємодії між лінезолідом і декстрометорфаном 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 і декстрометорфан, не спостерігали проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія).

Досвід післяреєстраційного застосування: було отримано одне повідомлення щодо виникнення проявів, подібних до проявів серотонінового синдрому, у пацієнта, який приймав лінезолід і декстрометорфан; ці прояви зникли після відміни обох препаратів. Протягом клінічного застосування лінезоліду і серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [CІЗЗС]), повідомлялося про 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 «Особливості застосування».

Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

У пацієнтів, які отримували лінезолід і 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 (зрілих сирів, дріжджових екстрактів, недистильованих алкогольних напоїв та ферментованих продуктів із соєвих бобів, таких як соєвий соус).

Лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою цитохрому P₄₅₀

Лінезолід не зазнає метаболічних перетворень під впливом ферментативної системи цитохромів P₄₅₀ та не пригнічує функції жодного з клінічно значущих ізоформ цитохрому P₄₅₀ людини (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогічно лінезолід не спричиняє індукції ізоферментів цитохромів P₄₅₀ у щурів. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються CYP₄₅₀.

Рифампіцин. Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали у шістнадцяти здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг 2 рази на добу протягом 2,5 дня), у комбінації з рифампіцином (600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів) та без рифампіцину. Рифампіцин знижував C_{max} та площу під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (AUC) лінезоліду в середньому на 21 % (90 % ДІ [довірчий інтервал] 15–27) та на 32 % (90 % ДІ 27–37) відповідно. Механізм такої взаємодії та її клінічне значення невідомі.

Варфарин. При додаванні варфарину до курсу лікування лінезолідом у рівноважному стані спостерігали 10 % зниження середнього максимального міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при одночасному застосуванні, при цьому AUC МНВ знижувалася на 5 %.

Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин і лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення цих результатів.

Антибіотики

Азтреонам. Фармакокінетика лінезоліду або азтреонаму не змінюється при їх одночасному застосуванні.

Гентаміцин. Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при їх одночасному застосуванні. Дослідження *in vitro* продемонстрували адитивність або індіферентність між лінезолідом і ванкоміцином, гентаміцином, рифампіном, іміпенем-циластатином, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

Антиоксиданти

При одночасному застосуванні лінезоліду з вітаміном С або вітаміном Е проводити корекцію дози лінезоліду не рекомендується.

Особливості застосування

Мієлосупресія

Повідомлялося про виникнення мієлосупресії (зокрема про анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів під час застосування лінезоліду. У таких випадках після відміни лінезоліду порушені гематологічні показники поверталися до рівня, який спостерігався до початку лікування. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду супроводжується більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з молодшими 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 у таких пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівень 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 більш ніж 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівня гемоглобіну, показників загального аналізу крові та, по можливості, кількості тромбоцитів.

Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування слід зупинити. Винятком є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях потрібно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та застосовувати відповідні стратегії лікування.

Крім того, рекомендовано *щотижня* проводити моніторинг показників загального аналізу крові (включаючи визначення рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від вихідних показників аналізу крові.

У дослідженнях із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою у групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення тяжкої анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у післяреєстраційний період. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів.

Повідомлялося про випадки сидеробластної анемії у післяреєстраційному періоді. Серед випадків, у яких був відомий час виникнення анемії, 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.

Дисбаланс показників смертності у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грампозитивними збудниками

У процесі 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 із 363 [21,5 %] проти 58 з 363 [16,0 %]). Основним фактором впливу на показник смертності була наявність грампозитивної інфекції на вихідному рівні.

Показники смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грампозитивними організмами, були схожі (переважне співвідношення 0,96; 95 % ДІ 0,58–1,59), але у групі лікування лінезолідом частота летальних випадків була значно вищою ($p = 0,0162$) у пацієнтів з будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на вихідному рівні (переважне співвідношення 2,48; 95 % ДІ: 1,38–4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом заразилися грамнегативними інфекціями протягом дослідження і померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною супутньою інфекцією, спричиноюю грамнегативними збудниками, лінезолід слід застосовувати лише за відсутності інших варіантів лікування (див. розділ «Показання»). За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

Діарея та коліт, пов'язані зі застосуванням антибіотиків

При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомлялося про виникнення діареї та коліту, пов'язаних зі застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт і спричинену *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. У разі наявності підозри на діарею чи коліт, що пов'язані зі застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними засобами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування лікарських засобів, які пригнічують перистальтику.

Лактоацидоз

Повідомлялося про розвиток лактоацидозу при застосуванні лінезоліду. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивну 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 і потенційні ризики.

Дисфункція мітохондрій

Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватись такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична і зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні лікарського засобу протягом більш ніж 28 днів.

Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску

За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами щодо підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати у разі неконтрольованої артеріальної гіпертензії, феохромоцитом, тиреотоксикозу та/або супутнього прийому таких типів лікарських засобів, як симпатоміметики прямої та непрямої дії (наприклад, псевдоефедрин), вазопресори (наприклад, епінефрин, норепінефрин), дофамінергічні засоби (наприклад, дофамін, добутамін).

Серотоніновий синдром

Находили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду і серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС).

Тому одночасне застосування лінезоліду і серотонінергічних засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), 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 лікарського засобу. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни.

Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва та неврит зорового нерва, які іноді прогресували до втрати зору, у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Лінекок. Такі порушення виникали насамперед пацієнтів, які отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про виникнення симптомів порушення зору, таких як зміна гостроти зору, зміна 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 лікарський засіб Лінекок протягом більш ніж рекомендовані 28 днів, треба регулярно перевіряти зір.

У разі розвитку периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом і потенційні ризики.

Можливе підвищення ризику розвитку нейропатії при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які отримують або нещодавно отримували терапію антибактеріальними засобами для лікування туберкульозу.

Судоми

Зафіксовано випадки 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 MAO

Лінезолід є неселективним інгібітором MAO зворотної дії. Проте в дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не виявляє антидепресивний ефект. У дослідженнях взаємодії лікарських засобів та дослідженнях безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування основного захворювання та/або одночасного лікування засобами, які можуть нести певні ризики внаслідок пригнічення MAO. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у поєднанні з продуктами, насиченими тираміном

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

Гіпоглікемія

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітора MAO зворотної дії, пацієнтам із цукровим діабетом, які приймали інсулін або пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби. Прийом деяких інгібіторів MAO пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримували інсулін або гіпоглікемічні засоби. Хоча причинний зв'язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлено, пацієнтів із цукровим діабетом слід попереджати про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лінезоліду.

У разі виникнення гіпоглікемії може бути потрібне зменшення дози інсуліну чи перорального гіпоглікемічного засобу або припинення застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну чи лінезоліду.

Гіпонатріємія та/або синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)

У пацієнтів, які отримували лінезолід у постмаркетинговий період, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. У зазначених

випадках ознаки та симптоми включали сплутаність свідомості, сонливість, загальну слабкість, а у тяжких випадках призводили до дихальної недостатності і навіть смерті. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у літніх людей, у пацієнтів, які приймають діуретики, і в інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії та/або СНСАДГ під час застосування лікарського засобу Лінекок. Якщо з'являються симптоми гіпонатріємії та/або СНСАДГ, необхідно припинити прийом лікарського засобу і вжити відповідних підтримувальних заходів.

Суперінфекція

Вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору не вивчався 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 лінезоліду. 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 і лише у ситуаціях, коли очікувана користь перевищує теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Немає необхідності в корекції дози лікарського засобу залежно від статі пацієнта.

Порушення фертильної функції

Лінезолід знижував фертильність та спричиняв відхилення морфологічних показників якості сперми у здорових дорослих самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких, що очікуються у людей. Ці зміни мали оборотний характер. Можливий вплив лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомий.

Клінічні випробування

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

У контрольованих клінічних випробуваннях не брали участь пацієнти з пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангrenoю. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу

Малоймовірно, що призначення лікарського засобу Лінекок у разі недіагностованої бактеріальної інфекції чи з профілактичною метою принесе шкоду пацієнтові або збільшить ризик появи бактерій, резистентних до лікарського засобу.

Допоміжні речовини:

- 1 таблетка лікарського засобу Лінекок містить 172,8 мг натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем споживання натрію.
- 1 таблетка лікарського засобу Лінекок містить 25,2 мг лактози моногідрату. Якщо у пацієнта встановлено непереносність деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Дані щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам обмежені. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінекок не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Період грудного годування. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування грудьми на час застосування лікарського засобу.

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 і рекомендувати їм не керувати автомобілем та не працювати з іншими механізмами у разі виникнення цих симптомів.

Спосіб застосування та дози

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

Рекомендації щодо тривалості терапії, які наведено нижче, ґрунтуються на результатах клінічних досліджень. Для деяких видів інфекцій може бути доцільна коротша тривалість лікування, але це не було оцінено у клінічних дослідженнях.

Максимальна тривалість лікування — 28 днів.

Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше ніж 28 днів не були вивчені. Не потрібне підвищення рекомендованих доз або тривалості лікування у випадках інфекцій, які супроводжуються бактеріємією.

Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення лінезоліду для внутрішньовенних інфузій, можуть бути переведені на лікування Лінекоком для перорального застосування. У такому разі підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі всередину становить майже 100 %. Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

Показання	Доза та спосіб застосування	Рекомендована тривалість лікування (дів поспіль)
	Дорослі та діти віком від 12 років	
Нозокоміальна пневмонія	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	10–14
Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Ускладнені інфекції шкіри та її структур		
Інфекції, спричинені видами <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	14–28
Неускладнені інфекції шкіри та її структур	Дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин* Діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин	10–14

* Застосовують препарат в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування.

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

Застосування пацієнтам літнього віку. Немає потреби в корекції дози.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. Немає потреби в корекції дози. Оскільки приблизно 30 % дози виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, розпочатого через 3 години після введення лікарського засобу, пацієнтам, які отримують подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю. Немає потреби в корекції дози. (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти

Лінекок, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, призначають дітям віком від 12 років.

Передозування

Симптоми. Не було зареєстровано випадків передозування.

Лікування. Специфічного антидоту немає. У разі передозування показане симптоматичне лікування разом із проведенням заходів для підтримки рівня клубочкової фільтрації. Приблизно 30 % прийнятої дози лікарського засобу виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, але немає даних щодо виведення лінезоліду під час процедур перитонеального діалізу або гемоперфузії. Два основних метаболіти лінезоліду також виводяться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції

Дані про побічні реакції отримано у процесі клінічних досліджень, під час яких більше ніж 2000 дорослих пацієнтів застосовували рекомендовані дози лінезоліду протягом періоду до 28 днів.

Найчастішими побічними реакціями, які призводили до відміни лікарського засобу, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток обумовлених лінезолідом побічних реакцій.

Частоту виникнення побічних реакцій, про які повідомлялося після виходу лінезоліду на ринок, не можна встановити за наявними даними, тому вона зазначається як «частота невідома».

Побічні реакції наведено нижче за такою класифікацією частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна встановити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: часто — кандидоз, оральний кандидоз, вагінальний кандидоз, грибкові інфекції; нечасто — вагініт; рідко — антибіотикасоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт*.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто — анемія*†; нечасто — лейкопенія*, нейтропенія, тромбоцитопенія*, еозинофілія; рідко — панцитопенія*; частота невідома — мієлосупресія*, сидеробластна анемія*.

З боку імунної системи: частота невідома — анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування: нечасто — гіпонатріємія; частота невідома — лактоацидоз*.

З боку психіки: часто — безсоння.

З боку нервової системи: часто — головний біль, перверсії смаку (металевий присмак), запаморочення; нечасто — судоми*, гіпестезія, парестезія; частота невідома — серотоніновий синдром**, периферична нейропатія*.

З боку органів зору: нечасто — затуманений зір*; рідко — дефект поля зору*; частота невідома — зорова нейропатія*, неврит зорового нерва*, втрата зору*, зміна зорового відчуття*, зміна сприйняття кольору*.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто — дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: часто — артеріальна гіпертензія; нечасто — аритмія (тахікардія), транзиторна ішемічна атака, флебіт, тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто — діарея, нудота, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсія; нечасто — панкреатит, гастрит, здуття живота, сухість у роті, глосит, часті рідкі випорожнення, стоматит, розлади або зміна кольору язика; рідко — знебарвлення поверхні зубів.

З боку гепатобіліарної системи: часто — відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) або лужної фосфатази; нечасто — підвищення загального білірубину.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто — свербіж, висипання; нечасто — кропив'янка, дерматит, надмірне потовиділення; частота невідома — бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, алопеція.

З боку нирок і сечовидільної системи: часто — підвищення азоту сечовини крові; нечасто — ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія.

З боку репродуктивної системи: нечасто — вульвовагінальні порушення.

Загальні розлади та порушення в місці введення: часто — гарячка, локалізований біль; нечасто — озноб, втома, спрага.

Дослідження. Біохімія: часто — підвищення рівня лактатдегідрогенази, креатинінкінази, ліпази, амілази або постпрандіального (не натще) рівня глюкози, зниження рівня загального білка, альбуміну, натрію та кальцію, підвищення або зниження рівня калію або бікарбонату; нечасто — підвищення рівня натрію або кальцію, зниження рівня глюкози без голодування, підвищення або зниження рівня хлоридів.

Гематологія: часто — підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження рівня гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; нечасто — підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів.

* Див. розділ «Особливості застосування».

** Див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

† Під час контрольованих клінічних досліджень, у яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. Під час застосування незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою пацієнтам з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом ≤ 28 днів, становив 2,5 % (33 з 1326) порівняно з 12,3 % (53 з 430), які лікувалися > 28 днів. Співвідношення зафіксованих випадків тяжкої анемії, викликані застосуванням лікарського засобу, що потребували переливання крові, становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом ≤ 28 днів, і 15 % (8 з 53) у тих, хто лікувався протягом > 28 днів.

Побічні реакції, пов'язані із застосуванням лінезоліду, які були оцінені в рідких випадках як реакції тяжкого ступеня: локалізований абдомінальний біль, транзиторний ішемічний напад та артеріальна гіпертензія.

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору MAO зворотної дії, пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів MAO пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби.

У пацієнтів, які отримували лінезолід у постмаркетинговий період, спостерігались випадки гіпонатріємії та/або синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. У зазначених випадках ознаки та симптоми включали сплутаність свідомості, сонливість, загальну слабкість, а у тяжких випадках призводили до дихальної недостатності і навіть смерті.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

ФАРМАТЕН СА

ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ СА

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Дервенакіон 6, Палліні Аттика, 15351, Греція

Індастріал Парк Сапес Префектура Родопі, Блок №5, Родопі, 69300, Греція