

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**10.11.2022 № 2036**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/16130/02/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
**15.01.2024 № 76**

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

**Лінезолід КРКА**  
**(Linezolid KRKA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* лінезолід;

1 мл розчину містить 2 мг лінезоліду; 300 мл розчину для інфузій у системі містить 600 мг лінезоліду;

*допоміжні речовини:* натрію цитрату дигідрат, кислота лимонна, глюкози моногідрат, кислота хлористоводнева\*, натрію гідроксид\*, вода для ін'єкцій.

\* Використовуються у виробничому процесі для встановлення рН розчину в межах 4,6-5,2.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин до жовтого або жовтуватого-коричневого кольору.

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лінезолід — це антибактеріальний препарат.

Відомо про ретельне дослідження інтервалу QT за допомогою порівняння лінезоліду і плацебо при одноразовому застосуванні лінезоліду в дозі 600 мг шляхом 1-годинної внутрішньовенної інфузії; однократно у дозі 1200 мг шляхом 1-годинної внутрішньовенної інфузії, а також вводили плацебо і одноразову пероральну дозу лінезоліду для порівняння. При введенні лінезоліду в дозах 600 мг і 1200 мг не виявлено значного його впливу на інтервал QT при максимальній концентрації лінезоліду у плазмі крові в будь-який інший час.

*Фармакокінетика.*

Середні показники фармакокінетики лінезоліду у дорослих після одноразового і багаторазового перорального і внутрішньовенного застосування лінезоліду наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Середні (стандартне відхилення) показники фармакокінетики лінезоліду у дорослих

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Доза лінезоліду	$C_{\max}$ , МКГ/МЛ	$C_{\min}$ , МКГ/МЛ	$T_{\max}$ , ГОД	$AUC^1$ , МКГ*ГОД/ МЛ	$t_{1/2}$ , ГОД	CL, МЛ/ХВ
Таблетки по 400 мг одноразова доза <sup>2</sup>	8,10 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,10 (25,00)	5,20 (1,50)	146 (67)
кожні 12 годин	11,00 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,40 (33,50)	4,69 (1,70)	110 (49)
Таблетки по 600 мг одноразова доза	12,70 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
кожні 12 годин	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)
600 мг, внутрішньовенна ін'єкція <sup>3</sup> одноразова доза	12,90 (1,60)	---	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
кожні 12 годин	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
600 мг, оральна суспензія одноразова доза	11,00 (2,76)	---	0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (1,71)	141 (45)

<sup>1</sup>AUC для одноразової дози =  $AUC_{0-\infty}$ ; для багаторазової дози =  $AUC_{0-\tau}$ .

<sup>2</sup>Дані, нормалізовані до дози 375 мг.

<sup>3</sup>Дані, нормалізовані до дози 625 мг, внутрішньовенна доза вводилася за допомогою інфузії тривалістю 0,5 години.

$C_{\max}$  – максимальна концентрація препарату у плазмі крові;  $C_{\min}$  – мінімальна концентрація препарату у плазмі крові;  $T_{\max}$  – час до досягнення  $C_{\max}$ ; AUC – площа під кривою «концентрація-час»;  $t_{1/2}$  – період напіввиведення; CL – системний кліренс.

### Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після застосування перорально.  $C_{\max}$  у плазмі крові досягаються приблизно через 1-2 години після застосування, а абсолютна біодоступність препарату 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  $AUC_{0-\infty}$ , 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 препарату. Об'єм розподілу лінезоліду в рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40-50 л. Концентрації лінезоліду визначалася в різних рідинах за участю обмеженої кількості учасників у дослідженнях фази I 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 переважно метаболізується шляхом окиснення морфолінового кільця з

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

утворенням двох неактивних похідних карбонової кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксіоцтової кислоти (А) і метаболіту гідроксіетилгліцину (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 препарату 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 вказує на канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі майже не визначається, тоді як приблизно 6 % дози препарату 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 препарату при його вищих концентраціях. Проте ця різниця у кліренсі була незначна і не впливала на уявний період напіввиведення.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами визначених мікроорганізмів, при таких станах:

- 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* (лінезолід не був вивчений у лікуванні виразкових пролежнів);
- 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.

Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показано призначення комбінованої терапії.

##### **Протипоказання.**

Відома гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лікарський засіб Лінезолід КРКА не слід застосовувати пацієнтам, які застосовують будь-які інші лікарські засоби, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом 2 тижнів після прийому таких лікарських засобів.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, лікарський засіб Лінезолід КРКА 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-HT<sub>1</sub> рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), меперидин



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



або буспірон.

Слід припинити годування груддю протягом застосування препарату (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 для лікування пацієнтів, які отримують супутню терапію лікарськими засобами, 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. Комбіноване введення лінезоліду та 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 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).

Досвід постмаркетингового застосування: було 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 клінічного застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)), опіоїди були описані 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 та тирамін у кількості менше 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. Аналогічно, лінезолід не спричиняє індукції ізоферментів цитохрому P450 у щурів. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

засобів, які метаболізуються цими основними ферментами.

Однчасне 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 із лінезолідом без зміни режиму дозування.

#### Потужні індуктори CYP 3A4

Рифампін. Однчасне застосування рифампіну і лінезоліду призводило до зниження  $C_{max}$  лінезоліду на 21 % і зниження  $AUC_{0-12}$  лінезоліду на 32 %. Клінічне значення цієї взаємодії не встановлено. 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 менше зниження експозиції лінезоліду.

#### Антибіотики

Азтреонам. Фармакокінетика лінезоліду або азтреонаму не змінюється при однчасному застосуванні цих препаратів.

Гентаміцин. Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при однчасному застосуванні цих препаратів.

#### Антиоксиданти

При однчасному 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 приймали лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові повертались до значень, які спостерігалися до початку лікування. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний із тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більшим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з молодшими пацієнтами. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) та пацієнтів із помірною печінковою недостатністю 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 чи функціональну активність тромбоцитів; пацієнти з тяжкою формою ниркової недостатності або пацієнтів зі середньою та тяжкою формою печінкової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більше 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 вважається абсолютно необхідним. У таких ситуаціях потрібно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та використовувати 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 групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговий період.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більше 28 днів.

Також зафіксовано випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримували лінезолід протягом більше 28 днів. Після відміни застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок лікування анемії або навіть без лікування.

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

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

У ході відкритого дослідження за участю пацієнтів із серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання смертності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкомицином/диклоксациліном/оксациліном (78 з 363 (21,5 %) проти 58 з 363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на показник смертності була наявність грампозитивної інфекції на початковому рівні.

Показники смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грампозитивними організмами, були схожі (переважне співвідношення 0,96; 95% довірчий інтервал 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% довірчий інтервал: 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, набули грамнегативні інфекції протягом дослідження та 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, спричиненою 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 із застосуванням антибіотиків

При застосуванні майже всіх 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 підтвердження цього діагнозу, необхідно припинити лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

#### Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску

За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами щодо можливого підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або одночасно з такими лікарськими засобами 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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

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 більше 28 днів.

#### Серотоніновий синдром

Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як СІЗЗС) та опіоїди (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з цим застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт повинен знаходитися 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 симптоматики відміни.

#### Гіпонатріємія та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ)

Гіпонатріємія та/або СНАДГ спостерігалися у деяких пацієнтів, які приймали лінезолід. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів із ризиком гіпонатріємії, наприклад, людям літнього віку або іншим пацієнтам, які приймали лікарські засоби, що можуть знизити рівень натрію в крові (наприклад, тіазидні діуретики такі як гідрохлоротіазид).

#### Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва

У пацієнтів, які застосовували лінезолід, спостерігався розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії та неврит зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору. Більшість таких пацієнтів отримували лікування протягом більше 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміна гостроти зору, зміна кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадіння частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд пацієнта в офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає лінезолід протягом більше рекомендованих 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 нейропатії при застосуванні лінезоліду для лікування пацієнтів, які проходять або нещодавно отримували терапію антибактеріальними препаратами для лікування туберкульозу.

#### Судоми

Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які застосовували лінезолід. 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 застосовуються для антибактеріальної терапії, він не має пригнічувального впливу. У дослідженнях 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 MAO. Тому, якщо неможливо проводити



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



пильне спостереження за пацієнтом, застосування лінезоліду не рекомендоване (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, багатих на тирамін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### 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 препарату. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідні заходи.

#### Особливі групи пацієнтів

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик (див. розділ «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю рекомендовано лише у випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик (див. розділ «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Немає необхідності в корекції дози препарату 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. Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

#### Дослідження

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

Досвід застосування лінезоліду для лікування пацієнтів з діабетичними ураженнями стоп, пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангреною обмежений.

#### Допоміжні речовини

300 мл розчину містить 13,7 г глюкози. Це слід враховувати при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом.

300 мл розчину також містить 114 мг натрію (5 ммоль). Вміст натрію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим споживанням натрію.

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

**Вагітність.** Немає достатніх даних щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінезолід не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

**Період годування груддю.** Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом лікування лінезолідом.

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

Необхідно попередити пацієнтів про можливість розвитку запаморочення або симптомів порушення зору (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») під час прийому лінезоліду та рекомендувати їм обмежити керування автомобілем та роботу з іншими механізмами у разі виникнення даних симптомів.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

### Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на чутливість до лінезоліду. Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення препарату Лінезолід КРКА у вигляді внутрішньовенних інфузій, можуть бути переведені на лікування препаратом Лінезолід КРКА для перорального застосування. У такому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100 %.

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

Рекомендації щодо тривалості лікування, які наведено нижче, були застосовані у клінічних дослідженнях. Для деяких видів інфекцій може бути доречна 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 потрібно підвищення рекомендованих доз або тривалості лікування у разі інфекцій, які супроводжуються бактеріємією.

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

Таблиця 2

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 бактеріємією)			
Ускладнені інфекції шкіри та її структур			
Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	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 із недостатньою клінічною відповіддю на препарат можна розглянути можливість застосування дози 10 мг/кг кожні 8 годин. Усі пацієнти віком до 7 днів повинні

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

отримувати дозу 10 мг/кг кожні 8 годин.

\*\*Застосовувати препарат в іншій лікарській формі.

### *Пацієнти літнього віку*

Немає потреби в корекції дози.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю (зокрема з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв)*

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду акумулюються 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, але концентрації цих метаболітів все ще значно вищі після діалізу, ніж ті, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок або легкою або помірною нирковою недостатністю. І лінезолід і два його метаболіти виводяться за допомогою 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, лінезолід слід призначати після гемодіалізу.

### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

*Вказівки щодо застосування.* Для одноразового використання. Безпосередньо перед використанням 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 використовують, оскільки може бути порушена його стерильність. Залишки невикористаного розчину слід утилізувати згідно з діючими вимогами. Не використовувати упаковки, у яких порушена цілісність.

Рекомендоване дозування лінезоліду – 2 рази на добу внутрішньовенно.

Внутрішньовенна інфузія здійснюється протягом 30-120 хвилин.

### Не можна з'єднувати інфузійні пакети послідовно!

При одночасному введенні лінезоліду, розчину для інфузій, з іншим лікарським засобом кожен лікарський засіб 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 лінезоліду, розчину для інфузій, слід промити інфузійним розчином, сумісним із препаратом Лінезолід КРКА та з іншим препаратом, який вводиться через цю систему.

Сумісні розчини для інфузій: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчин декстрози для ін'єкцій, розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій (розчин Хартмана для ін'єкцій).

### Основні випадки несумісності

Виникала фізична несумісність, коли лінезолід, розчин для інфузій, вводили через Y-подібний з'єднувач спільно з препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, еритроміцину лактобіонат, фенітоїн натрію і сульфаметоксазол/триметоприм. Крім того, препарат хімічно несумісний із цефтріаксоном натрію.

### *Діти.*

Застосовують із перших днів життя.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

У дітей віком від 1 тижня до 12 років призначення препарату в дозі 10 мг/кг кожні 8 годин щодобово забезпечує експозицію, яка наближається до такої, що досягається у дорослих при призначенні препарату в дозі 600 мг 2 рази 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 у дозі 10 мг/кг кожні 8 годин щодобово, спостерігається вища системна експозиція препарату в перший день після народження. Проте не очікується надмірної акумуляції 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»).

У дітей віком від 12 до 17 років фармакокінетика лінезоліду подібна до такої у дорослих при застосуванні препарату в 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.

### **Передозування.**

Специфічний антидот невідомий.

Не було зареєстровано випадків передозування.

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.**

У таблиці нижче наведено перелік побічних реакцій із зазначенням частоти, що отримані у процесі клінічних досліджень з участю 6000 дорослих пацієнтів, які отримували рекомендовані дози препарату Лінезолід КРКА протягом періоду до 28 днів..

Найчастіше повідомлялося про діарею (8,9 %), нудоту (6,9 %), блювання (4,0 %) та головний біль (6,5 %). Найчастішими побічними реакціями, які призводили до відміни препарату, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток обумовлених препаратом побічних реакцій.

Побічні реакції, про які повідомлялося після виходу препарату на ринок, включені до переліку нижче із зазначенням частоти виникнення як «частота невідома», оскільки частоту виникнення не можна встановити за наявними даними.

Частота побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Система органів	Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Рідко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних)
Інфекції та інвазії	кандидоз, оральний кандидоз, вагінальний кандидоз, грибкові інфекції	антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт <sup>1</sup> , вагініт		
З боку системи	анемія <sup>1,4</sup> , тромбоцитопенія	панцитопенія <sup>1</sup> , еозинофілія,	сидеробластна анемія <sup>1</sup>	міелосупресія <sup>1</sup> ,

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

кровообігу та лімфатичної системи	<sup>1</sup>	лейкопенія <sup>1</sup> , нейтропенія,		
З боку імунної системи			анафілаксія	
З боку метаболізму та харчування		гіпонатріємія	лактоацидоз <sup>1</sup>	
Психічні розлади	безсоння			
Неврологічні розлади	головний біль, перверсії смаку (металевий присмак), запаморочення	судоми <sup>1</sup> , периферична нейропатія <sup>1</sup> , гіпестезія, парестезія		серотоніновий синдром <sup>2</sup> ,
З боку органів зору		зорова нейропатія <sup>1</sup> , затуманення зору <sup>1</sup>	дефект поля зору <sup>1</sup>	неврит зорового нерва <sup>1</sup> , втрата зору <sup>1</sup> , зміна зорового відчуття <sup>1</sup> , зміна сприйняття кольору <sup>1</sup>
З боку органів слуху та лабіринту		дзвін у вухах		
З боку серця		аритмія (тахікардія)		
З боку судин	артсріальна гіпертензія	транзиторна ішмічна атака, флебіт, тромбофлебіт		
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, нудота, блювання, локальний або загальний біль у животі, запор, диспепсія	сухість у роті, гастрит, панкреатит, глосит, послаблення випорожнень, стоматит, розлади або зміна кольору язика, здуття живота	знебарвлення поверхні зубів	
З боку гепатобіліарної системи	відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або лужної фосфатази	підвищення загального білірубіну		

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

З боку шкіри та підшкірної клітковини	свербіж, висипання	ангіодема, кропив'янка, дерматит, надмірне потовиділення, бульозні ураження шкіри	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гіперчутливість, васкуліт	алопеція
З боку нирок і сечовидільної системи	підвищення азоту сечовини крові	поліурія, підвищення креатиніну, ниркова недостатність		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		вульвовагінальні і порушення		
Загальні розлади та порушення у місці введення	гарячка, локалізований біль	гарячка, втома, біль у місці ін'єкції, підвищення спраги		
Дослідження	<u>Біохімія</u> підвищення лактатдегідроген ази, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози (без голодування), зниження загального рівня білка, альбуміну, натрію та кальцію, підвищення або зниження рівня калію або бікарбонату <u>Гематологія</u> Підвищення вмісту нейтрофілів або еозинофілів, зниження рівня гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження	<u>Біохімія</u> підвищення рівня натрію або кальцію, зниження рівня глюкози (без голодування), підвищення або зниження рівня хлоридів <u>Гематологія</u> Підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів		

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

	кількості тромбоцитів або лейкоцитів			
--	--	--	--	--

<sup>1</sup>Див. розділ «Особливості застосування».

<sup>2</sup>Див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

<sup>3</sup>Частота побічних реакцій оцінюється з використанням "The Rule of 3".

<sup>4</sup>Під час контрольованих клінічних досліджень, в яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У разі застосування незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою (compassionate use) за участю пацієнтів з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями, відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом  $\leq 28$  днів, становив 2,5 % (33 з 1326) порівняно з 12,3 % (53 з 430), які лікувалися  $> 28$  днів. Співвідношення зафіксованих випадків тяжкої анемії, спричиненої застосуванням лікарського засобу, що потребувало переливання крові, становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом  $\leq 28$  днів, та 15 % (8 з 53) у пацієнтів, які лікувалися протягом  $> 28$  днів.

#### Звітування про підозрювані побічні реакції.

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

#### **Термін придатності. 2 роки.**

Після відкриття: розчин хімічно та фізично стабільний протягом 24 годин при кімнатній температурі в первинному пакуванні після видалення вторинної упаковки. З мікробіологічної точки зору, розчин слід використати негайно. Якщо розчин не використаний відразу, терміни використання та умови зберігання є відповідальністю користувача.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній (первинній та вторинній) упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 300 мл у системі для внутрішньовенного введення; по 1 системі для внутрішньовенного введення в пакеті з ламінованої фольги; по 1 або 10 пакетів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Дата останнього перегляду.** 15.01.2024

Максим Григор'єв

09.10.2023

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє