

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЗИВОКС**  
**(ZYVOX )**

**Склад:**

*діюча речовина:* linezolid;

1 таблетка містить 600 мг лінезоліду;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрія крохмальгліколят, магнію стеарат, вода очищена, Opadry White YS-1-18202-A, віск карнаузький, чорнила червоні фармацевтичні Red FGE-15040, спирт ізопропіловий або спирт S.D.3A.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування.

Код АТС J01X X08.

**Клінічні характеристики.**

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

- нозокоміальна пневмонія;
- негоспітальна пневмонія;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.

Лінезолід активний лише відносно грампозитивних бактерій. Лінезолід не проявляє клінічної активності щодо грамнегативних збудників. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показано призначення комбінованої терапії.

**Противоказання.** Відома гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента препарату.

Зивокс не повинен застосовуватись у пацієнтів, які приймають будь – які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не повинен призначатися пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом наступних 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, псевдо ефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки ( допамін, добутамін), петідин або буспірон.

Дослідження на тваринах свідчать про те, що Зивокс може проникати в грудне молоко, відповідно, грудне вигодовування слід відмінити перед та протягом лікування препаратом.

**Спосіб застосування та дози.** Зивокс призначають 2 рази на добу внутрішньо. Пацієнтів, які розпочали лікування з парентеральної форми препарату, можна перевести на будь-яку лікарську форму препарату для застосування внутрішньо. У такому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при застосуванні внутрішньо складає майже 100 %.

*Дози, рекомендовані для дорослих та підлітків (віком від 12 років):*

Показання	Доза і спосіб введення	Рекомендована тривалість лікування (кількість діб)
Нозокоміальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг перорально кожні 12 годин*	10-14
Негоспітальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Ентерококові інфекції (включаючи ванкомицин-резистентні штами та форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг перорально кожні 12 годин	14-28
<b><i>Дози, рекомендовані для дітей (від 5 до 11 років включно)</i></b>		
Показання	Доза і спосіб введення	Рекомендована тривалість лікування (кількість діб)
Нозокоміальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)	10 мг/кг перорально кожні 8 годин	10-14
Негоспітальна пневмонія (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Ентерококові інфекції (включаючи ванкомицин-резистентні штами та форми, що супроводжуються бактеріємією)	10 мг/кг перорально кожні 8 годин	14-28

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

Максимальна доза для дорослих і дітей не має 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.

Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (зокрема, з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв): немає потреби в корекції дози. Через невідоме клінічне значення вищої системної експозиції (до 10 разів) двох основних метаболітів лінезоліду у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, препарат слід призначати з особливою обережністю цим пацієнтам, та лише у тому разі, коли очікувана користь переважає потенційний ризик.

Приблизно 30 % від застосованої дози лінезоліду виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, тому таким пацієнтам препарат призначають після діалізу. Основні метаболіти лінезоліду в певній кількості видаляються з організму при проведенні гемодіалізу, проте концентрації цих метаболітів все ж лишаються значно вищими після процедури діалізу, ніж ті, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з незначно чи помірно вираженою нирковою недостатністю.

Таким чином, лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, та лише у тому разі, коли очікувана перевага від терапії переважатиме потенційний ризик.

До цього часу немає клінічного досвіду застосування лінезоліду пацієнтами, які перебувають на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі чи альтернативному лікуванні з приводу ниркової недостатності (іншому, ніж гемодіаліз).

*Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю:* корекція дози не потрібна. Проте клінічні

дані з цього питання обмежені, тому рекомендується застосовувати лінезолід у цих пацієнтів лише тоді, коли очікувана перевага від лікування переважатиме потенційний ризик.

### ***Побічні реакції.***

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих із клінічних досліджень, в яких більше ніж 2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози препарату Зивокс строком до 28 днів.

Приблизно у 22% пацієнтів розвивались побічні реакції; найбільш часто повідомлялося про головний біль (2,1%), діарея (4,2%), нудота (3,3%) та кандидоз (зокрема оральний 0,8% та вагінальний 1,1% кандидоз, див.перелік нижче). Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомлялося, що призводили до відміни препарату були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3% пацієнтів припинили лікування з причини розвитку обумовлених препаратом побічних реакцій.

Побічні реакції, що спостерігалися з частотою  $\geq 0,1\%$

#### *Інфекції та інвазії.*

Часті: кандидоз (зокрема оральний та вагінальний кандидоз) або грибкові інфекції.

Нечасті: вагініт.

#### *З боку крові та лімфатичної системи.*

Нечасті: (частоти відповідно до клінічних повідомлень) еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

#### *Психічні розлади.*

Нечасті: безсоння.

#### *З боку нервової системи.*

Часті: головний біль, перверсії смаку (металічний присмак)

Нечасті: запаморочення, гіпостезія, парестезія.

#### *З боку очей.*

Нечасті: погіршення зору.

#### *З боку органа слуху та лабіринту.*

Нечасті: дзвін у вухах.

#### *Судинні порушення.*

Нечасті: артеріальна гіпертензія, флебіт/тромбофлебіт.

#### *З боку шлунково – кишкового тракту.*

Часті: діарея, нудота, блювання.

Нечасті: локальний або загальний біль у животі, запор, сухість у роті, диспепсія, гастрит, глосит, послаблення випорожнень, панкреатит, стоматит, розлади або зміна кольору язика.

#### *З боку гепатобіліарної системи.*

Часті: аномальні функціональні печінкові проби.

#### *З боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Нечасті: дерматит, надмірне потовиділення, свербіж, висип, кропив'янка.

#### *З боку нирок та сечовидільної системи.*

Нечасті: поліурія.

#### *З боку репродуктивної системи та молочних залоз.*

Нечасті: вульвовагінальні порушення.

#### *Загальні порушення та розлади в місці введення.*

Нечасті: пропасниця, втома, гарячка, біль в місці ін'єкції, підвищення спраги, локальний біль.

#### *Результати досліджень.*

##### *Біохімія.*

Часті: підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ, лужної фосфатази, азоту сечовини крові, креатинінкінази, ліпази, амілази або глюкози поза голодуванням. Зниження загального білку, альбуміну, натрію та кальцію. Підвищення або зниження калію або бікарбонату.

Нечасті: Підвищення загального білірубіну, креатиніну, натрію або кальцію. Зниження глюкози поза голодуванням. Підвищення або зниження хлоридів.

*Гематологія.*

Часті: підвищення вмісту нейтрофілів та еозинофілів. Зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів. Підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів.

Нечасті: Підвищення кількості ретикулоцитів. Зниження кількості нейтрофілів.

(Часті >1/100 та <1/10 або <1% та <10%; Нечасті >1/1000 та <1/100 або >0,1% та <1%)

Наступні побічні реакції розцінювалися як серйозні в ізольованих випадках: локалізований біль у животі, транзиторні ішемічні атаки, артеріальна гіпертензія, панкреатит та ниркова недостатність.

Протягом клінічних досліджень повідомлялося про один випадок аритмії (тахікардія), що був обумовлений препаратом.

В контрольованих клінічних дослідженнях в яких Зивокс призначався терміном до 28 днів, менше ніж 0,1% пацієнтів відмічалася анемія. У програмі лікування хворих з інфекціями, що загрожують життю та супутніми захворюваннями, процент хворих у яких розвинулася анемія при прийомі Зивоксу протягом ≤ 28 днів складав 2,5% (33/1326), в порівнянні з 12,3% (53/430) коли лікування продовжувалося протягом > 28 днів.

Постмаркетинговий досвід.

*З боку крові та лімфатичної системи:* анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія та мієлосупресія. Серед повідомлених випадків про анемію, більше пацієнтів потребувало гемотрансфузії при лікуванні препаратом Зивокс довше рекомендованого періоду 28 днів.

*З боку імунної системи:* анафілаксія.

Порушення трофіки та метаболізму: лактат-ацидоз.

*З боку нервової системи:* периферична нейропатія, судоми, серотоніновий синдром.\

Серед пацієнтів, що лікувалися препаратом Зивокс повідомлялося про периферичну нейропатію. Такі повідомлення були переважно від пацієнтів, що лікувалися препаратом довше рекомендованого періоду 28 днів.

Серед пацієнтів, що лікувалися препаратом Зивокс повідомлялося про випадки судом. В більшості випадків у пацієнта в анамнезі були судоми або фактори ризику виникнення судом.

Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому.

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* ангіоневротичний набряк, бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса – Джонсона.

**Передозування.** У випадках передозування показана симптоматична терапія та підтримання адекватного рівня клубочкової фільтрації. При проведенні гемодіалізу з організму виводиться приблизно 30 % прийнятої дози лінезоліду.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.** Дослідження репродуктивної токсичності, проведені на тваринах, не надали доказів тератогенних властивостей препарату. Незначна фетальна токсичність спостерігалася у мишей лише при застосуванні у дозах, токсичних для матері. У щурів фетальна токсичність проявлялася зменшенням маси плодів та зменшенням осифікації сегмента груднини (що часто спостерігалася у поєднанні зі зниженням маси тіла). У щурів спостерігалось зменшення виживання новонароджених тварин та затримка їх дозрівання. При паруванні в цих тварин спостерігалось оборотне, дозозалежне підвищення преімплантаційної загибелі зародків.

Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводилися, тому призначати лінезолід вагітним можна лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для матері вища за потенційний ризик для плода.

Препарат проникає в молоко лабораторних щурів. Невідомо, чи екскретується лінезолід у грудне молоко людини. Таким чином, слід з обережністю призначати лінезолід жінкам в період годування груддю.

*Діти.* Препарат призначають дітям віком від 5 років.

### **Особливості застосування.**

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

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

Кожний мл розчину містить 45,7 мг (13,7 г/300 мл) глюкози. На це необхідно звертати увагу у пацієнтів з цукровим діабетом або іншими станами, що характеризуються порушеною толерантністю до глюкози. Кожний мл розчину також містить 0,38 г (114 г/300 мл) натрію.

Повідомлялося про оборотну мієлосупресію у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід, (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія та панцитопенія), вираженість якої може бути залежною від дози препарату та тривалості лікування. У випадках з відомим наслідком, після відміни лінезоліду, порушені гематологічні показники поверталися до рівня, що спостерігався перед початком лікування. Ризик розвитку цих ефектів може бути пов'язаний з тривалістю лікування. Тромбоцитопенія може виникати частіше у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, незалежно від того, чи знаходиться пацієнт на діалізі. Тому слід здійснювати контроль розгорнутого клінічного аналізу крові пацієнтам, які мають: вже існуючу анемію, гранулоцитопенію, тромбоцитопенію; приймають препарати, здатні знижувати рівень гемоглобіну або кількість тромбоцитів у периферійній крові чи пригнічувати їх функцію; тяжку ниркову недостатність; підвищений ризик виникнення кровотеч; раніше виявлену мієлосупресію; або які отримують лінезолід довше 2 тижнів. Зивокс може бути призначений таким пацієнтам лише у випадку, коли є можливість ретельного моніторингу рівнів гемоглобіну, показників розгорнутого аналізу крові та тромбоцитів. У випадках значної мієлосупресії протягом терапії лінезолідом, необхідно припинити лікування, за винятком випадків, коли продовження лікування признано вкрай необхідним. В таких випадках необхідно здійснювати інтенсивний моніторинг показників розгорнутого аналізу крові та впровадити відповідні стратегії ведення пацієнта.

Додатково рекомендовано проводити моніторинг показників розгорнутого аналізу крові (включаючи рівень гемоглобіну, тромбоцитів, загальна та диференціальна кількість лейкоцитів) у пацієнтів, що приймають лінезолід раз на тиждень, незалежно від початкових показників розгорнутого аналізу крові. У дослідженнях під час благодійного застосування, повідомлялося про більш високий рівень розвитку серйозної анемії у пацієнтів, що приймали лінезолід довше максимально рекомендованого періоду 28 днів. Ці пацієнти частіше потребували гемотрансфузії. Про випадки анемії, що потребували гемотрансфузії повідомлялося і під час постмаркетингового спостереження. Більшість випадків виникало у пацієнтів, що приймали лінезолід довше максимально рекомендованого періоду 28 днів.

Повідомлялось про розвиток лактатного ацидозу при застосуванні лінезоліду. Пацієнти, які приймають лінезолід та в яких спостерігається повторно нудота або блювання, ацидоз з невизначених причин або зниження рівня бікарбонатів у крові, потребують невідкладного медичного обстеження.

Підвищений рівень смертності спостерігався у пацієнтів, що лікувалися лінезолідом, порівняно із комбінацією ванкоміцин / диклоксацилін / оксацилін, в рамках відкритого, рандомізованого клінічного дослідження у серйозно хворих пацієнтів з катетерними септичними інфекціями, спричиненими грамполозитивними збудниками. Порівнювали лікування з застосуванням лінезоліду (600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно/перорально) та ванкоміцину (1 г внутрішньовенно кожні 12 годин) або оксациліну (2 г внутрішньовенно кожні 6 годин)/диклоксациліну (500 мг перорально кожні 6 годин) при тривалості лікування від 7 до 28 діб. Частота летальних випадків у цьому дослідженні становила 78/363 (21,5%) та 58/363 (16,0%) при застосуванні лінезоліду та препаратом порівняння, відповідно. На підставі результатів логістичної регресії очікуваний відносний ризик становить 1,426 [95% довірчий інтервал 0,970, 2,098]. Хоча причинний зв'язок не встановлений, дисбаланс, що

спостерігався, виникав переважно у пацієнтів, які застосовували лінезолід і у яких до початку лікування були ідентифіковані грамнегативні збудники, або змішана грамнегативна та грампозитивна інфекція, або збудник не був ідентифікований.

Контрольовані клінічні дослідження не включали пацієнтів з діабетичним ураженням стопи, пролежнями, ішемічними ураженнями, важкими опіками або гангrenoю. Тому досвід застосування лінезоліду для лікування цих станів обмежений.

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

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

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

Зивокс слід застосовувати з особливою обережністю у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю і лише у тих випадках, коли очікувана користь від препарату перевищує потенційний ризик.

У пацієнтів з тяжким ураженням функції печінки рекомендовано застосовувати Зивокс лише у тих випадках, коли очікувана користь від препарату перевищує потенційний ризик.

Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя.

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

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

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

Находили спонтанні повідомлення про випадки серотонінового синдрому, пов'язаного із одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних засобів, включаючи антидепресанти,

зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs).

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

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

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Вплив лінезоліду на здатність керувати автотранспортом чи працювати з механізмами не оцінювався. Проте, враховуючи можливість розвитку побічних реакцій, пацієнтам рекомендовано бути обережними під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Лінезолід є слабким, зворотним, неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAO). Дані із досліджень взаємодії між препаратами та безпеки лінезоліду при одночасному застосуванні у пацієнтів, що супутньо приймають препарати, які можуть поставити їх під ризик пригнічення MAO обмежені. Тому, за даних обставин, застосування препарату Зивокс не рекомендовано, за винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу пацієнта.

У нормотензивних здорових волонтерів, які отримують лінезолід, може спостерігатися незначне та минуле посилення пресорного ефекту псевдофедрину гідрохлориду або фенілпропаноламіну гідрохлориду. Супутнє застосування лінезоліду та псевдофедрину або фенілпропаноламіну призводить до підвищення середнього систолічного артеріального тиску на 30-40 мм.рт.ст., порівняно із підвищенням на 11-15 мм.рт.ст. при застосуванні лише лінезоліду, на 14-18 мм.рт.ст. при застосуванні лише псевдофедрину або фенілпропаноламіну, на 8-11 мм.рт.ст. при застосуванні плацебо. Подібні дослідження у суб'єктів із артеріальною гіпертензією не проводились. Рекомендовано знижувати початкову дозу адренергічних засобів, таких як допамін або агоністи допаміну, та поступово титрувати до досягнення бажаної клінічної відповіді. Дуже рідко надходили спонтанні повідомлення про випадки серотонінового синдрому при одночасному застосуванні лінезоліду та серотонінергічних засобів.

Антибіотики: фармакокінетика лінезоліду не змінювалась при одночасному застосуванні з азтреонамом або гентаміцином.

Потенційні взаємодії між препаратом Зивокс та декстрометорфаном вивчалися у здорових волонтерів. Їм призначали декстрометорфан (дві 20 мг дози призначені окремо через 4 години) із лінезолідом або без нього. У нормальних індивідуумів не спостерігалось ефектів серотонінового синдрому (пригнічення свідомості, делірій, подразнюваність, тремор, рум'яність, підвищена пітливість, гіперпірексія) при одночасному прийомі препарату Зивокс та декстрометорфану.

Постмаркетинговий досвід: повідомлялося про один випадок розвитку серотонінового синдрому у пацієнта, що приймав лінезолід та декстрометорфан, який розрішився після відміни обох препаратів. Протягом клінічного застосування лінезоліду з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, дуже рідко повідомлялося про випадки розвитку серотонінового синдрому.

Не спостерігалось значних пресорних ефектів у індивідуумів, що приймали Зивокс та менше ніж 100 мг тираміну. Це означає, що необхідно утримуватися від споживання надмірної кількості їжі та напоїв, з високим вмістом тираміну (твердий сир, екстракт дріжджів, недистильовані алкогольні напої, продукти, що містять ферментовані соєві боби, такі як соєвий соус).

Лінезолід не метаболізується системою цитохрому P<sub>450</sub> (CYP) і не пригнічує жодну із клінічно важливих людських CYP ізоформ (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогічно, лінезолід не індукує P<sub>450</sub> ізоферменти у щурів. Тому при застосуванні лінезоліду не очікується CYP<sub>450</sub> – індукованих

взаємодій.

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

### Фармакологічні властивості.

#### Фармакодинаміка.

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

До лінезоліду чутливі наступні мікроорганізми: грампозитивні аероби *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*\*, *Staphylococcus aureus*\*; коагулазонегативні стафілококи *Streptococcus agalactiae*\*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, стрептококи групи С, стрептококи групи G; грампозитивні анаероби *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus sp.*

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

#### Фармакокінетика.

**Абсорбція.** Лінезолід швидко та у значному об'ємі абсорбується після внутрішнього прийому. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом 2 годин після прийому препарату. Абсолютна біодоступність лінезоліду при пероральному прийомі (за результатами перорального та внутрішньовенного введення у перехресному дослідженні) є повною (майже 100 %). Одночасний прийом їжі не впливає значною мірою на абсорбцію препарату. В іншому дослідженні після перорального прийому в дозі 600 мг двічі на добу, максимальна та мінімальна концентрації у рівноважному стані склали 21,2 [5,8] мг/л та 6,15 [2,94] мг/л відповідно. Рівноважний стан досягався на другий день дозування.

#### Розподіл в організмі

Об'єм розподілу у рівноважному стані у здорових добровольців складає у середньому 40-50 літрів, що приблизно відповідає загальній кількості рідини у тілі. Ступінь зв'язування з білками плазми крові складає приблизно 31 % та не залежить від концентрації препарату в плазмі крові.

Концентрації лінезоліду визначались у різних рідинах організму в обмеженій кількості осіб в рамках досліджень у добровольців при курсовому застосуванні препарату. Відношення концентрації лінезоліду в слині та поту до концентрації в плазмі крові складало 1,2:1 та 0,55:1 відповідно. Відношення концентрації в бронхоальвеолярній лаважній рідині та в альвеолярних клітинах легень до максимальної концентрації в плазмі крові у рівноважному стані складало 4,5:1 та 0,15:1 відповідно.

Фармакокінетичні дані, отримані у дітей з вентрикуло-перитонеальними шунтами, продемонстрували варіабельність концентрацій лінезоліду у спинномозковій рідині після одноразового та багаторазового застосування препарату; стабільна терапевтична концентрація препарату у спинномозковій рідині не досягалася та не підтримувалася. Тому застосування лінезоліду для емпіричної протимікробної терапії у дітей з інфекціями центральної нервової системи не рекомендується.

#### Метаболізм

Лінезолід переважно метаболізується шляхом окиснення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбоксильної кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксиоцтової кислоти (PNU-142300) та метаболіту гідроксиетил гліцину (PNU-142586). Метаболіт гідроксиетил гліцин (PNU-142586) є преобладаючим метаболітом у людини, який, як вважають, утворюється шляхом неферментативного процесу. Метаболіт аміноетоксиоцтова кислота (PNU-142300) визначається у меншій кількості. Також ідентифіковані інші «малі» неактивні метаболіти.



*Виведення*

У пацієнтів з нормальною функцією нирок або з незначною чи помірно вираженою нирковою недостатністю лінезолід у рівноважному стані переважно екскретується з сечею у вигляді PNU-142586 метаболіту (40 %), у незміненому вигляді (30 %) та у вигляді PNU-142300 метаболіту (10 %). Препарат у незміненому вигляді в калі практично не виявляється, тоді як доля кожного з основних метаболітів, PNU-142586 та PNU-142300, складає 6 % та 3 % відповідно. Період напіввиведення лінезоліду в середньому складає 5 – 7 годин.

Ненирковий кліренс складає приблизно 65 % від загального кліренсу лінезоліду. Незначна ступінь нелінійності кліренсу спостерігається при підвищенні дози лінезоліду. Очевидно, це є наслідком більш низького ниркового та нениркового кліренсу при вищих концентраціях лінезоліду. Проте ця різниця в кліренсі є незначною та не відображається на явному періоді напіввиведення.

*Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів*

*Пацієнти з нирковою недостатністю:* після разового введення в дозі 600 мг спостерігалось 7 – 8-кратне підвищення системної експозиції двох основних метаболітів лінезоліду в плазмі крові у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Проте значення експозиції за показником площі під кривою <<концентрація-час>> (AUC) для вихідної сполуки лишалося незмінним. Хоча певна кількість основних метаболітів лінезоліду виводиться з організму під час проведення гемодіалізу, рівень метаболітів у плазмі крові після разового введення у дозі 600 мг все ще лишався вищим після процедури гемодіалізу, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок чи з незначною або помірно вираженою нирковою недостатністю. У 24 пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю, 21 з яких знаходився на регулярному гемодіалізі, максимальні концентрації двох основних метаболітів у плазмі крові через кілька днів прийому препарату були приблизно у 10 разів вище за ті концентрації, які спостерігалися у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Максимальні рівні лінезоліду в плазмі крові не порушувалися. Клінічне значення цих спостережень не встановлене, оскільки на поточний момент доступні лише обмежені дані.

*Пацієнти з печінковою недостатністю:* обмежені дані вказують на те, що фармакокінетика лінезоліду, PNU-142300 та PNU-142586 не порушується у пацієнтів з незначною або помірно вираженою печінковою недостатністю (клас А чи В за Чайлд-П'ю). Фармакокінетичні параметри лінезоліду у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлд-П'ю) не вивчалися. Проте, оскільки лінезолід метаболізується шляхом неферментативного процесу, недостатність функції печінки суттєво не вплине на його метаболізм.

*Діти та підлітки (віком до 18 років):* у підлітків (віком від 12 до 17 років) фармакокінетика лінезоліду була подібна до такої у дорослих при застосуванні препарату у дозі 600 мг. Таким чином у підлітків, які застосовуватимуть препарат у дозі 600 мг кожні 12 годин щоденно, буде спостерігатися така ж сама експозиція, як і у дорослих осіб, які отримуватимуть препарат 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 їм препарату в дозі 600 мг двічі на добу.

У новонароджених віком до одного тижня, системний кліренс лінезоліду (залежно від маси тіла в кг) швидко підвищується протягом першого тижня життя. Тому новонароджені, яким призначають лінезолід в дозі 10 мг/кг кожні 8 годин будуть мати вищу системну експозицію в перший день після пологів. Однак протягом першого тижня життя не очікується надлишкової акумуляції препарату в такому режимі дозування, оскільки кліренс препарату швидко підвищується протягом означеного періоду.

*Пацієнти літнього віку:* фармакокінетика лінезоліду у осіб віком 65 років та старше суттєво не змінюється.

*Жінки:* для жінок характерний більш низький об'єм розподілу, ніж для чоловіків, а середній кліренс (скоригований за масою тіла) знижений приблизно на 20 %. Концентрації в плазмі крові вищі у жінок, що частково може пояснюватися різницею у масі тіла. Проте, оскільки середнє значення періоду напіввиведення у чоловіків та жінок суттєво не відрізняється, не очікується, що концентрація у плазмі крові жінок суттєво перевищуватиме ту, що добре переноситься, отже, корекцію дози проводити не

потрібно.

*Доклінічні дані з безпеки.*

Лінезолід понижує фертильність та репродуктивну функцію у самців щурів в експозиційних рівнях, приблизно подібних до таких у людини. У статеві зрілих тварин цей ефект був зворотним. Цей зворотний вплив на фертильність був пов'язаний із порушенням сперматогенезу. Уражені сперматозоїди містили аномально сформовані та орієнтовані мітохондрії та були нежиттєздатними. Наявність патологічно змінених сперматозоїдів у придатках яєчків спостерігалось у сполученні з гіпертрофією та гіперплазією епітеліальних клітин. Гіпертрофія придатків яєчок не спостерігалась в собак, які отримували препарат протягом 1 місяця, хоча в них спостерігались явні зміни маси передміхурової залози, яєчок та придатків яєчок.

У статеві дозрілих самців щурів відзначалося незначне зменшення фертильності при пероральному прийомі препарату під час ювенільного періоду та статеві дозрівання (в дозі 50 мг/кг на добу в період з 7 по 36 день після народження, та в дозі 100 мг/кг на добу з 37 по 55 день), з експозицією до 1,7 вищою по відношенню до AUC у дітей віком від 3 місяців до 11 років. Зменшення фертильності не спостерігалось при застосуванні більш короткої термін внутрішньоутробно та протягом неонатального періоду (з 6-го гестаційного дня по 5-й постнатальний день), неонатальної експозиції (з 5-го по 21-й постнатальні дні), або ювенільної експозиції (з 22-го по 35-й постнатальні дні). Спостерігались зворотні зменшення рухливості сперматозоїдів та порушення морфології сперматозоїдів у щурів, яким призначали препарат з 22 по 35 день після народження.

Вивчення репродуктивної токсичності у мишей та щурів не виявило доказів тератогенної дії препарату при рівнях його системної експозиції, що були еквівалентні або в 4 рази перевищували очікувані рівні у людини. Ті ж концентрації лінезоліду спричиняли материнську токсичність у мишей та були пов'язані із підвищеною частотою загибелі ембріонів, включаючи загибель всього приплоду, зменшення маси тіла плодів та посилення нормальної генетичної схильності до варіацій груднини у лінії мишей. У щурів відзначалася незначна материнська токсичність при експозиціях препарату нижчих, ніж очікувані клінічні експозиції. Спостерігалась незначна фетальна токсичність, яка проявлялася зниженою вагою тіла плодів, зменшенням осифікації груднини, зменшенням частоти виживання новонароджених тварин та незначною затримкою дозрівання.

При паруванні у цих тварин спостерігалось зворотне дозозалежне підвищення преімплантаційної загибелі зародків із відповідним зменшенням фертильності.

Лінезолід також не справляв тератогенної дії у кролів при його призначенні двічі на добу в сумарній пероральній дозі до 15 мг/кг/добу (до 0,06 разів від клінічної експозиції, оціненої за показником AUC). Материнська токсичність (клінічні ознаки, зменшення приросту ваги тіла та споживання їжі) спостерігалась при застосуванні препарату в дозах 5 та 15 мг/кг/добу, а зменшення маси тіла плодів спостерігалось при застосуванні у дозі 15 мг/кг/добу. Експозиції лінезоліду були низькими через характерну чутливість кролів до антибіотиків.

Лінезолід та його метаболіти екскретуються в грудне молоко лактуючих щурів; концентрації, які досягалися в молоці, перевищували концентрації в материнській плазмі крові.

Лінезолід спричиняв оборотну міелосупресію у дорослих та ювенільних щурів та собак.

У щурів пероральне введення лінезоліду в дозі 80 мг/кг на добу протягом 6 місяців спричиняло необоротну, мінімально або незначно виражену аксональну дегенерацію сідничних нервів; мінімальна дегенерація сідничного нерва також спостерігалась у 1 самця на цьому ж дозовому рівні при проведенні проміжної некропсії через 3 місяці. Була проведена точна морфологічна оцінка фіксованих перфузованих тканин для підтвердження можливості дегенерації зорового нерва. Наявність мінімальної або помірно вираженої дегенерації зорового нерва була підтверджена у 2 самців щурів, яким вводили лінезолід у дозі 80 мг/кг/добу протягом 6 місяців, проте прямий зв'язок із прийомом препарату не був очевидний через гострий характер даних та нерівномірність їх розподілу. Дегенерація нерва, що спостерігалась, мікроскопічно була подібною до спонтанної однієї дегенерації зорового нерва, про яку повідомлялось у старіючих щурів, та може погіршуватися при змінах загального стану.

**Основні фізико-хімічні властивості:** білі або майже білі таблетки.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** Таблетки по 600 мг; по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармація і Апджон Компані, США.  
Пфайзер Фармасьютікалз ЛЛС, США.

**Місцезнаходження.**  
7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA.  
Road No 2 Km 60.0, Arecibo, 00612, Puerto Rico, USA