

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛІЗОМАК 600
(LIZOMAC 600)

Склад:

діюча речовина: linezolid;

1 таблетка містить лінезоліду 600 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, повідон, олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими анаеробними та аеробними грампозитивними мікроорганізмами, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як:

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента, що входить до складу препарату. Дитячий вік до 12 років.

Спосіб застосування та дози.

Лізомак призначають внутрішньо 2 рази на добу. Пацієнтів, які почали лікування з парентеральної форми, за клінічними показниками можна перевести на будь-яку лікарську форму препарату для прийому внутрішньо. У такому разі підбір дози непотрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100 %.

Дози, рекомендовані для дорослих і дітей 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 ванкоміцин-резистентні штамми та форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг перорально кожні 12 годин	14 - 28

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

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

За неможливості прийому препарату у запропонованому вище дозуванні необхідно застосовувати цей засіб в іншій лікарській формі.

Хворі літнього віку: корекція дози не потрібна.

Хворі з нирковою недостатністю: корекція дози не потрібна.

Хворі з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв): корекція дози не потрібна.

В зв'язку з невідомою клінічною значимістю високої експозиції (до 10 разів) двох первинних метаболітів лінезоліду у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, у таких хворих лінезолід необхідно застосовувати з обережністю і лише в тому випадку, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Хворі з печінковою недостатністю: корекція дози не потрібна. Однак в зв'язку з обмеженою кількістю клінічних даних застосування лінезоліду у таких пацієнтів рекомендується лише в тому випадку, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Побічні реакції.

Порушення з боку травного тракту: біль у животі, здуття живота, нудота, діарея, блювання, зміна кольору язика. При застосуванні лінезоліду відомі поодинокі випадки поверхневої зміни кольору зубів. У такому разі зміну кольору може бути усунено за допомогою професійного зубного очищення (ручне видалення нальоту).

Інфекції та інвазії: кандидоз.

Порушення з боку нервової системи: головний біль, порушення смаку, судоми; нейропатія (периферична, зорового нерва) зрідка спостерігалася при застосуванні лінезоліду, особливо при перевищенні максимальної рекомендованої тривалості лікування – в 28 днів.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: оборотна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

Порушення функції органа зору: повідомляється інколи про прогресування оптичної нейропатії до втрати зору. Ці повідомлення головним чином були у пацієнтів при перевищенні максимальної рекомендованої тривалості лікування – в 28 днів.

Порушення з боку імунної системи: анафілаксія.

Порушення метаболізму: лактатний ацидоз.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини: висип, ангіоневротичний набряк. Дуже рідко повідомляється про бульозні порушення шкіри, такі як ті, що описані як синдром Стівенса-Джонсона.

Лабораторні показники: відхилення гематологічних показників та показників функції печінки.

Передозування.

Про випадки передозування Лізомаку не повідомлялося. Рекомендується симптоматична терапія із заходами, спрямованими на підтримання рівня клубочкової фільтрації. При гемодіалізі виводиться приблизно 30 % дози лінезоліду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні і контрольовані дослідження щодо застосування препарату у вагітних жінок не проводилися. Препарат слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи проникає лінезолід у грудне молоко, тому під час лікування препаратом слід вирішити питання щодо годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лінезоліду у дітей віком до 12 років не вивчені, тому не слід

Особливості застосування.

Псевдомембранозний коліт різного ступеня тяжкості може розвинути на тлі застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід, та може бути за тяжкістю від помірного до такого, що становить загрозу життю. Це слід враховувати при розвитку діареї у пацієнта, який отримує антибіотикотерапію.

Випадки діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* (СДАД), зафіксовано при застосуванні практично всіх антибактеріальних засобів, включаючи лінезолід. За тяжкістю діарея може бути від помірної – до тяжкого фатального коліту. Лікування із застосуванням антибактеріальних засобів змінює нормальну флору ободової кишки, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А і В, що спричиняють виникнення СДАД. Гіперпродукуючі токсини штамів *C. difficile* спричиняють збільшення захворюваності та смертності, оскільки ці інфекції можуть бути рефрактерними до антимікробної терапії та можуть потребувати колектомії. У всіх пацієнтів, в яких протягом періоду застосування антибіотиків виникла діарея, повинна бути розглянута можливість розвитку СДАД. Уважне ведення історії хвороби пацієнта необхідне з моменту повідомлення про виникнення СДАД до 2 місяців після застосування антибактеріальних агентів.

У деяких пацієнтів, які отримують лінезолід, може розвинути минуща мієлосупресія (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і панцитопенія), що залежить від тривалості терапії. У зв'язку з цим необхідно контролювати показники розгорнутого аналізу крові у пацієнтів, які мають підвищений ризик кровотечі, прояви мієлосупресії, приймають препарати, що здатні зменшити кількість гемоглобіну чи кількість тромбоцитів у крові або функціональні властивості тромбоцитів, а також при тривалості лікування лінезолідом більше 2 тижнів.

Лінезолід не виявляє клінічної активності щодо грамнегативних мікроорганізмів і неефективний при лікуванні цього виду інфекції. Якщо припускається наявність супутньої грамнегативної інфекції або вона підтверджена документально, рекомендується терапія препаратами, до яких чутливі грамнегативні бактеріальні штами.

Препарат потрібно застосовувати з обережністю у пацієнтів із системними інфекціями з високим ризиком розвитку небезпечних ускладнень, такими, як інфекції центрального венозного катетера у хворих, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії. Препарат не показаний для застосування у пацієнтів при септичних станах, пов'язаних з інфекціями катетера.

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

Ніякого впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами не спостерігалось. Проте у деяких пацієнтів під час лікування лінезолідом можуть виникати головний біль, порушення зору, тому слід бути обережними при керуванні автомобілем або роботі зі складними механізмами, що потребують уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лінезолід є слабким зворотним неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО), тому у деяких пацієнтів препарат може викликати помірне посилення пресорної дії псевдоефедрину гідрохлориду і фенілпропаноламіну гідрохлориду.

Рекомендується зменшити початкові дози адренергічних препаратів, таких як допамін (або його агоністи) і в подальшому здійснювати титрування дози.

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється при одночасному призначенні азтреонаму і гентаміцину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лінезолід являє собою синтетичний протимікробний засіб і відноситься до класу оксазолідинонів, речовин з антимікробною активністю, активних *in vitro* відносно аеробних

грампозитивних бактерій, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: він зв'язується з бактеріальними рибосомами і запобігає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S, який є важливим компонентом процесу трансляції.

Постантибіотичний ефект лінезоліду *in vitro* (РАЕ) для *Staphylococcus aureus* становив приблизно 2 години. На експериментальних моделях у тварин, РАЕ *in vivo* дорівнював 3,6 - 3,9 години для *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*, відповідно. До лінезоліду чутливі мікроорганізми:

грампозитивні аероби: *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* (включаючи глікопептид-резистентні штами), *Enterococcus faecium* (включаючи глікопептид-резистентні штами), *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (включаючи метицилін-резистентні штами), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентні штами); *Streptococcus pyogenes*, стрептококи групи *Viridans*, стрептококи групи С;

грамнегативні аероби: *Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*;

грампозитивні анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.*;

грамнегативні анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp.*;

інші: *Chlamydia pneumoniae*.

Помірно чутливі мікроорганізми: *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma spp.*

Резистентні мікроорганізми: *Neisseria spp.*, *Pseudomonas spp.* тощо.

Механізм дії лінезоліду відрізняється від механізмів дії антимікробних препаратів інших класів (наприклад, аміноглікозидів, бета-лактамів, антагоністів фолієвої кислоти, глікопептидів, лінкозамідів, хінолонів, рифампіцинів, стрептограмінів, тетрациклінів та хлорамфеніколу). Тому перехресної резистентності між лінезолідом та цими препаратами не існує. Лінезолід активний відносно патогенних мікроорганізмів, як чутливих, так і резистентних до цих препаратів. Резистентність відносно лінезоліду розвивається повільно шляхом багатостадійної мутації 23 S рибосомальної РНК і відбувається з частотою менше $1 \cdot 10^{-9}$ - $1 \cdot 10^{-11}$.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При пероральному застосуванні лінезолід швидко та інтенсивно всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 2 години, а абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %.

Розподіл. Лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Об'єм розподілу препарату при досягненні рівноважної концентрації у здорової дорослої людини становить у середньому 40 - 50 л, що приблизно дорівнює загальному вмісту води в організмі. Зв'язування з білками крові досягає 31 % і не залежить від концентрації.

Метаболізм. Виявлено, що ізоформи цитохрому P₄₅₀ (СYP) не беруть участі у метаболізмі лінезоліду *in vitro*, і він не інгібує активність клінічно важливих ізоформ СYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Метаболічне окислення морфолінового кільця призводить у першу чергу до утворення двох неактивних похідних карбонової кислоти з незамкнутим кільцем. Метаболіт гідроксіетилгліцин (А) є основним метаболітом у людини і утворюється внаслідок неферментативного процесу.

Інший метаболіт — аміноетоксіоцтова кислота (В) утворюється у меншій кількості. Також описані інші "малі" неактивні метаболіти.

Виведення. Лінезолід в основному виводиться з сечею у вигляді метаболіту А (40 %), незміненого препарату (30 - 35 %) і метаболіту В (10 %). Незмінений препарат фактично не визначається у фекаліях; з фекаліями виділялося 6 % метаболіту А і 3 % метаболіту В.

Фармакокінетика в окремих групах хворих.

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

Відзначено деякі фармакокінетичні відмінності у жінок, що виражалися у дещо нижчому об'ємі розподілу, зниженні кліренсу приблизно на 20 %, інколи у більш високих концентраціях у плазмі.

Оскільки період напіввиведення лінезоліду у жінок і чоловіків істотно не відрізняється, необхідності у

коригуванні дози препарату не виникає.

У пацієнтів з помірною, середньою та тяжкою нирковою недостатністю коригування дози не потрібне, оскільки немає залежності між кліренсом креатиніну і виведенням препарату через нирки. Оскільки 30 % дози препарату виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, у пацієнтів, які отримують подібне лікування, лінезолід слід призначати після діалізу.

Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з помірною або середньою печінковою недостатністю, у зв'язку з чим немає необхідності у коригуванні дози препарату. Фармакокінетика лінезоліду у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не вивчена. Однак оскільки лінезолід метаболізується внаслідок неферментативного процесу, то очевидно, що функція печінки істотно не змінює метаболізм лінезоліду.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки у формі капсули, вкриті оболонкою, від білого до майже білого кольору, гладкі з обох боків.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Термін придатності.

2 роки.

Упаковка.

По 4 або 10 таблеток у стрипі, кожний в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛІС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження.

304-310, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai – 400059, India.