Со стороны нервной системы:
Частые: головная боль, головокружение, судороги
Нечастые: извращение вкуса
Со стороны центральной нервной системы:
Частые: бессонница
Со стороны мочеполовой системы:
Частые: вагинальный кандидоз
Со стороны кожных покровов:
Частые: сыпь
Прочие:
Частые: лихорадка
Нечастые: оппортунистическая грибковая инфекция
Также были отмечены: повышение артериального давления, диспепсия, зуд

Подростки (от 12 до 17 лет)
Со стороны пищеварительной системы:
Частые: диарея, тошнота, рвота, боли в животе (локальные и генерализованные), жидкий стул
Лабораторные показатели:
Не частые: эозинофилия, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), липазы, концентрации креатинина
Со стороны нервной системы:
Частые: головная боль, вертиго
Со стороны кожных покровов:
Частые: сыпь
Не частые: зуд
Со стороны дыхательной системы:
Частые: инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, кашель
Прочие:
Частые: лихорадка, боль неуточнённой локализации

Спонтанные (постмаркетинговые) данные
Лабораторные показатели: обратимая миелосупрессия (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, панцитопения)
Со стороны органов чувств: случаи нейропатии зрительного нерва, иногда приводящей к потере зрения (см. «Особые указания»)
Аллергические реакции: анафилаксия
Со стороны кожных покровов: сыпь, ангионевротический отек; буллезные поражения кожи, подобные синдрому Стивенса-Джонсона
Со стороны обмена веществ: лактоацидоз
Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, судороги (см. «Особые указания»)
Со стороны пищеварительной системы: изменение окраски эмали зубов (см. «Особые указания»)
Прочие: озноб, утомляемость, серотониновый синдром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)

ПЕРЕДОЗИРОВКА
О случаях передозировки линезолида не сообщалось. Рекомендуется симптоматическое лечение (в том числе необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). Нет данных относительно ускорения выведения линезолида при перитонеальном диализе или гемоперфузии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).
Ингибиторы моноаминоксидазы
Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия *псевдоэфедрина* и *фенилпропаноламина*. В связи с этим рекомендуется снижать начальные дозы следующих групп препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.
В исследованиях I, II и III фазы не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Однако было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.
При одновременном применении с *азтреонамом* и *гентамицином* изменения фармакокинетики линезолида не отмечалось.
Рифампицин вызывал снижение Cmax и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 %, соответственно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
При установленной инфекции (или подозрении на инфекцию), вызванной сопутствующими грамотрицательными микроорганизмами, показано дополнительное применение средств, действующих на грамотрицательную флору.
У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих содержание гемоглобина или количество тромбоцитов и/или их функциональные свойства, а также у пациентов, получающих линезолид более 2 недель.
У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести.
О случаях диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* вырабатывает токсины A и B, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия.
Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех больных с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диареею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.
При появлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного времени (более 3 месяцев), а также у всех пациентов с вновь появившимися симптомами зрительных нарушений независимо от продолжительности терапии. В случае развития периферической нейропатии и нейропатии зрительного нерва, следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов.
В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача.
Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших линезолид, при этом в большинстве случаев в анамнезе имелось указание на судороги или наличие факторов риска их развития.
При необходимости применения препарата ЗИВОКС® в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпрексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений.
В случае появления данных симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены».
Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами
Во время лечения линезолидом управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском не рекомендуется.

ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 600 мг.
10 таблеток в блистер из ПВХ/алюм. фольги.
1, 2, 3, 5, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
При упаковке на ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Хранить при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ
3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, Пуэрто Рико.
Адрес: Км 1.9, Роуд 689, Вега Баха, Пуэрто Рико 00693
ООО «НТФФ «Полисан», Российская Федерация.
Адрес: 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова д.72, корп.2, лит. А.

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Пфайзер» (в случае производства «Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи»):
123112 Москва, Пресненская наб., д.10
БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Телефон: (+7 495) 287-5000
Факс: (+7 495) 287-5300/287-5067
или
ООО «НТФФ «Полисан» (в случае производства ООО «НТФФ «Полисан»):
192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова д.72, корп.2, лит. А.
Телефон: (+7 812) 710-82-25

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗИВОКС®

Регистрационный номер: ***П N012549/01***

Торговое название препарата: ЗИВОКС®

Международное непатентованное название: линезолид

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:
Действующее вещество: линезолид – 600 мг;
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 60 мг, целлюлоза микрокристаллическая 117,6 мг, гипролоза 12 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 42 мг, магния стеарат 8,4 мг;
Пленочная оболочка: воск карнаубский 0,0336 мг, Опадрай белый YS-1-18202-A (титана диоксид 31 %, гипромеллоза 63 %, макрогол 6 %) 21 мг.

Описание
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «ZYV» на одной стороне и «600» – на другой.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика
Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных in vitro в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Чувствительность

Препарат активен in vitro и in vivo
Грамположительные аэробы *Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)* *Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы)* *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)* *Streptococcus pyogenes*
Препарат активен in vitro
Грамположительные аэробы *Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)* *Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину)* *Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы) Staphylococcus haemolyticus* Стрептококки группы *Viridans* Грамотрицательные аэробы *Pasteurella multocida*

Резистентные к линезолиду микроорганизмы
Haemophilus influenzae *Moraxella catarrhalis* *Neisseria spp.* *Enterobacteriaceae spp.* *Pseudomonas spp.*

Резистентность
Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, аминогликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11}.

Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация линезолида в плазме крови (Cmax) – 21,2 мг/л, средний период времени до достижения максимальной концентрации линезолида в крови (TCmax) – 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100%. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день приема.

Распределение
Объем распределения линезолида при достижении равновесной концентрации у здорового взрослого человека составляет в среднем 40-50 л, что примерно равно общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови составляет 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.
Метаболизм
Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).
Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоэтоксиуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.
Выведение
Внепочечный клиренс составляет около 65 % клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида отмечается небольшая степень нелинейности клиренса. Это может объясняться снижением почечного и внепочечного клиренса при высокой дозе линезолида. Однако различия клиренса невелики и не влияют на кажущийся период полувыведения.
Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксиуксусной кислоты (10%) и в неизмененном виде (30-35%). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3 %).
Линезолид в неизменённом виде практически не выводится кишечником.
Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.
Фармакокинетика в отдельных группах больных
Пациенты с почечной недостаточностью
После однократного приёма 600 мг линезолида пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7-8 раз. Однако увеличения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») исходного препарата не наблюдалось. Несмотря на то, что при гемодиализе выводилось некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови после приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.
Пациенты с печеночной недостаточностью
Имеются ограниченные данные, что у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метаболизма при печеночной недостаточности.
Дети и подростки
У подростков (12-17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 ч его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.
Пожилые
У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше фармакокинетика линезолида существенно не изменяется.
Женщины
У женщин объем распределения линезолида несколько ниже, чем у мужчин; у них также на 20 % снижен средний клиренс при расчете на массу тела. Концентрация линезолида в плазме крови женщин выше, чем у мужчин, что может отчасти объясняться различиями массы тела. Однако, поскольку период полувыведения линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, нет повода ожидать повышения концентрации линезолида в крови женщин выше переносимого уровня, так что коррекции дозы не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):
- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы)*;
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы)* или *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)*;
- осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы)* или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.
Одновременный приём линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема названных препаратов.
При отсутствии мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин).
При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует назначать линезолид лицам с карциноидным синдромом и/или пациентам, получающим следующие препараты: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT1 рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

Применение линезолида у детей младше 12 лет в форме таблеток противопоказано в виду невозможности адекватного подбора дозы.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
Пациенты с почечной недостаточностью
Вследствие неизученной клинической значимости двух первичных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид должен использоваться с осторожностью у таких пациентов, и только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.
Пациенты с печеночной недостаточностью
Имеются ограниченные клинические данные, рекомендующие использовать линезолид у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.
Линезолид должен использоваться с осторожностью у пациентов с системными инфекциями, представляющими риск для жизни, такими как инфекции, связанные с венозными катетерами в отделениях интенсивной терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата ЗИВОКС® при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.
Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком кормящих женщин, поэтому следует прекратить грудное вскармливание при назначении препарата матери в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи.
Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т.к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.
Взрослые и дети (12 лет и старше)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы)*; - госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы)* или *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)*; - осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*; - неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы)* или *Streptococcus pyogenes;*	600 мг внутрь каждые 12 ч	10 - 14 дней
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг внутрь каждые 12 ч	14 -28 дней

Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется.
Пациенты с почечной недостаточностью: коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30% линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.
Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:
Очень частые: ≥10 %
Частые: ≥1 % и <10 %
Нечастые: ≥0,1 % и <1 %
Редкие: ≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие: <0,01 %
Нежелательные явления, связанные с приёмом линезолида, бывают обычно лёгкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль и тошнота.

Взрослые пациенты
Со стороны пищеварительной системы:
Частые: диарея, тошнота, рвота, запор, боли в животе (в том числе спастические), метеоризм, кандидоз слизистой оболочки полости рта
Нечастые: изменение окрашивания языка
Лабораторные показатели:
Частые: тромбоцитопения
Нечастые: повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности «печёночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина), повышение концентрации пролактина