

## **Состав**

*действующее вещество:* линезолид;

1 мл раствора содержит 2 мг линезолида;

*другие составляющие:* глюкоза безводная, натрия цитрат, кислота лимонная, моногидрат, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный раствор слегка желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного использования. Прочие антибактериальные средства. Код АТХ J01X X08.

## **Фармакодинамика**

Линезолид – синтетический антибактериальный препарат, относящийся к новому классу антимикробных средств – оксазолидинонов. Он проявляет активность *in vitro* против аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид избирательно ингибирует синтез белков бактерий из-за уникального механизма действия. Он непосредственно связывается с рибосомами бактерий (23S из субъединиц 50S) и препятствует образованию функционального иницирующего комплекса 70S (важного компонента процесса трансляции). Распространенность приобретенной резистентности может изменяться географически и во времени для отдельных видов, поэтому желательно опираться на местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, когда уровень распространенности резистентности микроорганизмов на местном уровне таков, что польза от применения лекарственного средства, по крайней мере по отношению к некоторым видам инфекций, вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту.

### *Чувствительные микроорганизмы*

Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* , *Enterococcus faecium* \* , *Staphylococcus aureus* \* , коагулазоотрицательные

стафилококки, *Streptococcus agalactiae* \* , *Streptococcus pneumoniae* \* ,  
*Streptococcus pyogenes* \* , Group C streptococci , Group G streptococci .

Грамположительные анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens* ,  
*Peptostreptococcus anaerobius* , *Peptostreptococcus species*.

Резистентные микроорганизмы: *Haemophilus influenza* , *Moraxella catarrhalis* ,  
*Neisseria species*, *Enterobacteriaceae* , *Pseudomonas species*.

\*Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных штаммов согласно показаниям указанным в инструкции.

Хотя линезолид демонстрирует некоторую активность *in vitro* против *Legionella* ,  
*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* , недостаточно данных для подтверждения клинической эффективности в этих случаях.

### *Перекрестная резистентность*

Механизм действия линезолида отличается от таких других классов антибиотиков. Исследования клинических штаммов (метициллинрезистентных стафилококков, ванкомицинрезистентных энтерококков, а также пенициллин- и эритромицинрезистентных стрептококков) *in vitro* показывают, что линезолид обычно активен в отношении микроорганизмов, устойчивых к одному или нескольким другим классам антимикробных агент.

Устойчивость к линезолиду связана с точечными мутациями в 23S рРНК.

### **Фармакокинетика**

Препарат содержит линезолид, являющийся биологически активным веществом и метаболизируется к неактивным производным.

### *Абсорбция*

Линезолид интенсивно всасывается после применения перорально. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 ч после применения, а абсолютная биодоступность препарата составляет около 100%. Поэтому линезолид можно использовать перорально или внутривенно без коррекции дозы.

Линезолид можно применять независимо от еды. Время до достижения максимальной концентрации увеличивается с 1,5 до 2,2 ч, и *C<sub>max</sub>* снижается примерно на 17% при применении линезолида с пищей с высоким содержанием жиров. Однако общая экспозиция, которая оценивается по *AUC<sub>0-∞</sub>* , подобна в обоих случаях.

## *Распределение*

Исследования фармакокинетики показали, что линезолид быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Приблизительно 31% линезолида связывается с белками плазмы крови, и это не зависит от концентрации препарата. Объем распределения линезолида в равновесном состоянии у здоровых взрослых добровольцев составляет в среднем 40-50 л.

Концентрации линезолида определялись в различных жидкостях при участии ограниченного количества участников в исследованиях фазы 1 после многократного введения линезолида. Отношение концентрации линезолида в слюне к концентрации в плазме крови составило 1,2:1, а отношение концентрации линезолида в поте к концентрации в плазме крови - 0,55:1.

## *Метаболизм*

Линезолид предпочтительно метаболизируется путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных производных карбоновой кислоты с разомкнутым кольцом: метаболита аминоэтоксисукусной кислоты (А) и гидроксиэтилглицина метаболита (В). Предполагается, что метаболит А образуется ферментативным путем, тогда как образование метаболита В опосредуется неферментативным механизмом, включающим химическое окисление в условиях *in vitro*. Исследования *in vitro* показали, что линезолид минимально метаболизируется с возможным участием в этом процессе системы цитохрома человека P450. Однако метаболические пути для линезолида до конца не изучены.

## *Вывод*

Непочечный клиренс составляет около 65% от общего клиренса линезолида. В равновесном состоянии примерно 30% дозы препарата выводится в моче в виде линезолида, 40% - в виде метаболита В и 10% - в виде метаболита А. Средний почечный клиренс линезолида составляет 40 мл/мин, что указывает на канальцевую реабсорбцию. Линезолид в кале практически не определяется, тогда как примерно 6% дозы препарата выводится в кале в виде метаболита В и 3% в виде метаболита А.

Незначительная нелинейность клиренса наблюдалась при повышении дозы линезолида, что очевидно является следствием низшего почечного и непочечного клиренса этого препарата при его более высоких концентрациях. Однако эта разница в клиренсе была незначительна и не влияла на мысленный период полувыведения.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Фармакокинетика линезолида не изменяется у пациентов с какой-либо степенью почечной недостаточности; однако два основных метаболита линезолида кумулируются у пациентов с почечной недостаточностью с увеличенным их накоплением у пациентов с большей степенью тяжести почечной дисфункции. Фармакокинетика линезолида и двух его метаболитов также была исследована у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСНН), находящихся на гемодиализе. В исследовании ТСНН 14 пациентов получали 600 мг линезолида каждые 12 часов в течение 14,5 дней. Независимо от функции почек достигались одинаковые концентрации линезолида в плазме крови, поэтому пациентам с почечной недостаточностью не рекомендуется проводить коррекцию дозы. Однако, учитывая отсутствие информации о клинической значимости накопления основных метаболитов, следует учитывать применение линезолида пациентам с почечной недостаточностью и потенциальные риски накопления таких метаболитов. И линезолид, и два метаболита выводятся с помощью гемодиализа. Информация о влиянии перитонеального диализа на фармакокинетику линезолида отсутствует.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Фармакокинетика линезолида не изменялась у 7 пациентов с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести (класс А или Б по шкале Чайлда-Пью). На основании имеющихся данных для пациентов с поражением функции печени от легкой до средней степени тяжести коррекции дозы не рекомендуется. Фармакокинетика у пациентов с поражением функции печени тяжелой степени не оценивалась.

## **Показания**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами анаэробных или аэробных грамположительных микроорганизмов, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как:

- госпитальная пневмония;
- негоспитальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и ее структур, в частности инфекции на фоне диабетической стопы без сопутствующего остеомиелита, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительными и метициллинрезистентными изолятами), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложненные инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительными изолятами) или *Streptococcus pyogenes*; инфекции, вызванные энтерококками, включая резистентные к ванкомицину штаммы *Enterococcus faecium* и *faecalis*.

## **Противопоказания**

Известна гиперчувствительность к линезолиду или любому другому компоненту препарата.

Линесса не следует применять пациентам, принимающим какие-либо медицинские препараты, подавляющие моноаминооксидазу А и В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема таких препаратов.

За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, Линессу не следует назначать пациентам с такими сопутствующими клиническими состояниями или сопутствующим приемом нижеупомянутых препаратов:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ 1 рецепторов серотонина (триптаны), прямые и не прямые симпатомиметики включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), дозопрессор, вазопрессорин.

Следует прекратить кормление грудью в течение применения препарата (см. Применение в период беременности или кормление грудью).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Ингибиторы моноаминооксидазы*

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминооксидазы (МАО) обратного действия. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида для лечения пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, создающими определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение линезолида при таких обстоятельствах не рекомендовано, если невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению АД*

У здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид увеличивает повышение АД, вызванное псевдоэфедрином и фенилпропаноламида гидрохлоридом. Одновременное применение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламина гидрохлорида приводит к росту систолического артериального давления в среднем на 30–40 мм. рт. ст. по сравнению с ростом на 11–15 мм. рт. ст. под влиянием исключительно линезолида, на 14–18 мм. рт. ст. под влиянием только псевдоэфедрина или фенилпропаноламина и на 8–11 мм. рт. ст. при применении плацебо. Аналогичных исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией не проводилось. Рекомендуются тщательно подбирать дозы препаратов, которые оказывают вазопрессорное влияние, включая дофаминергические препараты, чтобы получить желаемый результат при комбинированном применении линезолида с этими препаратами.

#### *Потенциальные серотонинергические взаимодействия*

Потенциальные взаимодействия между линезолидом и декстрометорфаном изучались в исследовании с участием здоровых добровольцев. Участники получали декстрометорфан (две дозы по 20 мг с интервалом в 4 ч) в комбинации с линезолидом или без него. У здоровых добровольцев, получавших линезолид и декстрометорфан, не наблюдали проявлений серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, патологический румянец, усиленное потоотделение, гиперпирексия).

Есть одно сообщение о возникновении реакций, подобных проявлениям серотонинового синдрома, у пациента, принимающего линезолид и декстрометорфан; эти проявления исчезли после отмены обоих препаратов.

На протяжении клинического применения линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОС)), были описаны случаи развития серотонинового синдрома. Таким образом, хотя комбинированное применение этих препаратов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), лечение пациентов, для которых лечение как линезолидом, так и серотонинергическими препаратами имеет решающее значение, описано в разделе «Особенности применения».

#### *Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами.*

У пациентов, получавших линезолид и тирамин в количестве менее 100 мг, не наблюдалось значительного вазопрессорного эффекта. Это свидетельствует о необходимости избегать лишь избыточного потребления продуктов и напитков с большим содержанием тирамина (а именно зрелых сыров, дрожжевых

экстрактов, недистиллированных алкогольных напитков и ферментированных продуктов из соевых бобов, таких как соевый соус).

### *Препараты метаболизируются с помощью цитохрома P450*

Линезолид не является индуктором цитохрома P450 (CYP450). Кроме того, линезолид не ингибирует активность клинически значимых изоформ CYP (например, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) у человека. Поэтому не ожидается влияние линезолида на фармакокинетику других лекарственных средств, метаболизирующихся этими основными ферментами.

Рифампицин. Одновременное применение рифампина и линезолида приводило к снижению C<sub>max</sub> линезолида на 21% и снижению AUC линезолида на 32%. Механизм этого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

Варфарин. При добавлении варфарина в курс лечения линезолидом в равновесном состоянии наблюдали 10% снижение среднего максимального МЧС при одновременном применении, при этом AUC МЧС снижалась на 5%. Данных о пациентах, одновременно получавших варфарин и линезолид, недостаточно для оценки клинического значения, если оно есть, этих результатов.

### *Антибиотики*

Азтреонам. Фармакокинетика линезолида или азтреонама не изменяется при одновременном применении этих препаратов.

Гентамицин. Фармакокинетика линезолида или гентамицина не изменяется при одновременном применении этих препаратов.

Исследования *in vitro* продемонстрировали аддитивность или индифферентность между линезолидом и ванкомицином, гентамицином, рифампином, имипенем-циластатином, азтреонамом, ампициллином, стрептомицином.

### *Антиоксиданты*

При одновременном применении с витамином С или витамином Е проводить коррекцию дозы линезолида не рекомендуется.

## **Особенности применения**

### *Миелосупрессия*

Сообщалось о возникновении миелосупрессии (включая анемию, лейкопению, панцитопению и тромбоцитопению) у пациентов при применении линезолида. После отмены линезолида показатели измененных параметров крови

возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Вероятно, риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском возникновения патологических изменений крови по сравнению с младшими пациентами. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (независимо от того, проходят ли они процедуры диализа) возможно повышение частоты развития тромбоцитопении. Таким образом, тщательный мониторинг формулы крови необходим у таких пациентов: пациенты с уже существующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией; пациенты, получающие сопутствующие препараты, способны снижать уровни гемоглобина, уменьшать количество форменных элементов крови или отрицательно влиять на количество или функциональную активность тромбоцитов; пациенты с тяжелой формой почечной недостаточности; пациенты, курс лечения которых длится более 10-14 дней. Применять линезолид для лечения таких пациентов желательно только в сочетании с тщательным контролем уровня гемоглобина, общего анализа крови и, при возможности, количества тромбоцитов.

Если при лечении линезолидом развивается значительная миелосупрессия, лечение необходимо остановить. Исключение составляют случаи, когда продолжение лечения признано абсолютно необходимым. В таких ситуациях необходимо проводить тщательный мониторинг показателей общего анализа крови и внедрять соответствующие стратегии лечения.

Кроме того, рекомендуется еженедельно проводить мониторинг показателей общего анализа крови (включая определение уровней гемоглобина, количества тромбоцитов, общего количества лейкоцитов и развернутой лейкоцитарной формулы) у пациентов, проходящих лечение линезолидом, независимо от начальных показателей анализа крови.

В группе пациентов, получавших линезолид в течение более 28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения), наблюдалось повышение частоты возникновения серьезной анемии. Такие пациенты чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии с потребностью в переливании крови также сообщалось в постмаркетинговом периоде. Такая анемия чаще возникала у пациентов, получавших линезолид в течение более 28 дней.

Также сообщали о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых было известно время возникновения анемии, большинство пациентов получали линезолид в течение более 28 дней. После прекращения применения линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате

проведения лечения анемии или даже без лечения.

Дисбаланс показателей смертности в клиническом исследовании с участием пациентов с инфекциями кровотока, связанными с использованием катетеров и вызванными грамположительными возбудителями

Известно, что в ходе открытого исследования с участием пациентов с серьезными внутрисосудистыми инфекциями, вызванными использованием катетеров, наблюдали рост смертности в группе пациентов, которым применяли линезолид по сравнению с группами лечения ванкомицином/диклоксациллином/оксациллином (78 с 363) 58 из 363 (16,0%). Основным фактором влияния на показатель смертности было наличие грамположительной инфекции на исходном уровне.

Показатели смертности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами, были схожи (преимущественное соотношение 0,96%; 95% доверительный интервал 0,58-1,59), но в группе лечения линезолидом частота летальных исходов была значительно выше ( $p=0,0162$ ) у пациентов с любым дополнительным возбудителем или отсутствием возбудителей на исходном уровне (преимущественное соотношение 2,48; 95% доверительный интервал: 1,38-4,46). Наибольший дисбаланс наблюдался при лечении и в течение 7 дней с момента отмены исследуемого препарата. Большинство пациентов в группе лечения линезолидом получили грамотрицательные инфекции в течение исследования и умерли от инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, и от полимикробных инфекций. Таким образом, при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с установленной или подозреваемой сопутствующей инфекцией, вызванной грамотрицательными возбудителями, линезолид следует применять только при отсутствии других вариантов лечения (см. раздел «Показания»). При таких обстоятельствах необходимо начинать параллельное лечение грамотрицательной инфекции.

#### *Диарея и колит, связанные с применением антибиотиков*

При применении многих антибиотиков, включая линезолид, сообщалось о возникновении диареи и колита, связанных с применением антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, и связанную с *Clostridium difficile* диарею (CDAD), тяжесть проявлений которых может варьировать от умеренной диареи до колита. летальным исходом. Таким образом, важно учитывать возможность этого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения линезолида развивается диарея. При подозрении на диарею или колит, связанный с применением антибиотиков, или подтверждение этого диагноза, необходимо прекратить текущее лечение антибактериальными препаратами

(включая линезолид) и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. В таких ситуациях противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику.

### *Лактоацидоз*

При применении линезолида сообщалось о развитии лактоацидоза. Пациентам, у которых при применении линезолида возникают симптомы и проявления метаболического ацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбонатов или гипервентиляцию, следует немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае развития молочнокислого ацидоза необходимо учесть пользу дальнейшего лечения линезолидом и потенциальные риски.

### *Дисфункция митохондрий*

Линезолид ингибирует митохондриальный синтез белков. В результате этого угнетения могут развиваться такие побочные реакции, как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая и зрительного нерва). Эти явления более распространены при применении препарата в течение более 28 дней.

### *Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение АД*

За исключением случаев, когда возможно наблюдение за пациентами относительно возможного повышения артериального давления, линезолид не следует назначать пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или сопутствующим приемом таких типов лекарственных средств (например: прямые и непрямые), например эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические средства (например, дофамин, добутамин).

### *Серотониновый синдром*

Поступали спонтанные сообщения о развитии серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОС)). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. противопоказания), за исключением случаев, когда применение как линезолида, так и одновременное с ним применение серотонинергических препаратов имеет решающее значение. В таких случаях пациент должен находиться под наблюдением с целью выявления симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. При возникновении таких симптомов врач должен рассмотреть возможность отмены того или иного

препарата. После отмены серотонинергического препарата возможно симптоматика отмены.

### *Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва*

Сообщалось о развитии периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва и неврите зрительного нерва, которые иногда прогрессировали до потери зрения у пациентов, получавших лечение линезолидом. Такие сообщения, в первую очередь, касались пациентов, получавших лечение в течение более 28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения).

Всем пациентам необходимо рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменения остроты зрения, изменения цветового восприятия, нечеткость зрения или выпадение части поля зрения. В подобных случаях рекомендуется срочно провести осмотр с направлением к офтальмологу, если необходимо. Если пациент принимает Линессу дольше рекомендованных 28 дней, необходимо регулярно проверять зрение.

В случае развития периферической нейропатии или нейропатии зрительного нерва необходимо взвесить пользу дальнейшего лечения Линессой и потенциальные риски.

Возможен рост рисков развития нейропатий при применении линезолида для лечения пациентов, получающих или недавно получавших терапию антибактериальными препаратами для лечения туберкулеза.

### *Судороги*

Сообщали о случаях судорог у пациентов, получавших терапию линезолидом. В большинстве случаев сообщали о таком факторе риска как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачам, если у них раньше возникали судороги.

### *Ингибиторы моноаминооксидазы*

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминооксидазы (МАО) обратного действия. Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессивного эффекта. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов и исследований безопасности линезолида было получено ограниченное количество данных о применении линезолида для лечения пациентов с основными заболеваниями и/или сопутствующим лечением препаратами, при которых возникают определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение линезолида при таких обстоятельствах не рекомендуется, если невозможно проводить тщательное

наблюдение и мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами*

Пациентам следует рекомендовать избегать потребления большого количества продуктов, обогащенных тирамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Гипогликемия*

Сообщения, полученные в послерегистрационный период, свидетельствуют о случаях симптоматической гипогликемии при применении линезолида, неселективного ингибитора MAO обратного действия, пациентам с сахарным диабетом, принимающим инсулин или пероральные гипогликемические препараты. Прием некоторых ингибиторов MAO связан с гипогликемическими эпизодами у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства. Хотя причинная связь между линезолидом и гипогликемией не установлена, пациентам с сахарным диабетом следует предупреждать о потенциальной гипогликемической реакции при применении линезолида.

В случае возникновения гипогликемии может потребоваться уменьшение дозы инсулина или перорального гипогликемического средства или прекращение применения перорального гипогликемического средства, инсулина или линезолида.

#### *Суперинфекция*

Влияние линезолида на нормальную микрофлору не изучалось во время клинических испытаний.

Применение антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, примерно у 3% пациентов, получавших линезолид в рекомендованных дозах, в течение клинических исследований наблюдалось возникновение кандидоза, связанного с применением препарата. В случае возникновения суперинфекции во время лечения следует принимать соответствующие меры.

#### Особые группы пациентов

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует с осторожностью и только в ситуациях, когда

ожидаемая польза больше теоретического риска (см. Способ применения и дозы).

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендовано только в ситуациях, когда ожидаемая польза больше теоретического риска (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нет необходимости в коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента.

### *Нарушение фертильной функции*

Линезолид снижал фертильность и вызывал отклонение морфологических показателей качества спермы у здоровых взрослых самцов крыс при уровнях экспозиции, примерно ожидаемых у людей. Эти изменения носили обратимый характер. Возможное влияние линезолида на репродуктивную функцию мужчин неизвестно.

### *Клинические испытания*

Безопасность и эффективность линезолида при его применении в течение более 28 дней не установлены.

В контролируемых клинических испытаниях не участвовали пациенты с пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Соответственно опыт применения линезолида для лечения таких состояний ограничен.

### *Вспомогательные вещества*

1 мл раствора содержит 50 мг (т.е. 15 г/300 мл) глюкозы. Это следует учитывать при лечении пациентов с сахарным диабетом или другими состояниями, связанными с непереносимостью глюкозы. 1 мл раствора содержит также 0,48 мг (144 мг/300 мл) натрия. Содержание натрия следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с пониженным потреблением натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Необходимо предупреждать пациентов о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (см. раздел «Особенности применения» и «Побочные реакции») во время приема линезолида и рекомендовать им не управлять автомобилем и не работать с другими механизмами при возникновении названных симптомов.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Применение в период беременности.* Данные по применению линезолида беременным женщинам ограничены. Результаты исследований на животных продемонстрировали наличие репродуктивной токсичности. Есть потенциальный риск для человека. Линессу не следует применять в период беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

*Применение в период кормления грудью.* Результаты исследований на животных показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Следовательно, следует прекратить кормление грудью во время применения препарата.

## **Способ применения и дозы**

Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также клинического эффекта.

Рекомендации по продолжительности терапии, приведенные ниже, были применены в клинических исследованиях. Для некоторых видов инфекций может быть уместна более короткая продолжительность лечения, но это не было оценено в клинических исследованиях.

Максимальная продолжительность лечения – 28 дней. Безопасность и эффективность применения линезолида более 28 дней не были изучены.

Не требуется повышения рекомендованных доз или длительности лечения в случаях инфекций, сопровождающихся бактериемией.

Пациенты, лечение которых было начато с назначения Линессы в виде внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение линезолида в форме перорального применения. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет около 100%.

Рекомендации по дозировке согласно показаниям приведены в таблице ниже.

Показания	Доза и способ применения	Рекомендованная продолжительность
		лечения (сут подряд)

Пациенты детского возраста † (от рождения до 11 лет)	Взрослые и дети (возраст от 12 лет)		
Нозокомиальная пневмония			
Негоспитальная пневмония (в частности формы, сопровождаются бактериемией)	10 мг/кг внутривенно или перорально † каждые 8 часов	600 мг внутривенно или перорально † каждые 12 часов	10-14
Осложненные инфекции кожи и ее структур			
Инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину, в частности инфекции, сопровождающиеся бактериемией.	10 мг/кг внутривенно или перорально † каждые 8 часов	600 мг внутривенно или перорально † каждые 12 часов	14-28
Неосложненные инфекции кожи и ее структур	Дети младше 5 лет: 10 мг/кг перорально † каждые 8 часов. 5-11 лет: 10 мг/кг перорально † каждые 12 часов	Взрослые: 400 мг перорально † каждые 12 часов. Дети от 12 лет: 600 мг перорально † каждые 12 часов	10-14

† - Новорожденные < 7 дней . Большинство недоношенных новорожденных в возрасте < 7 дней (< 34 недель гестации) имеют более низкие показатели системного клиренса линезолида и более высокие показатели AUC, чем большинство доношенных новорожденных и детей до 1 года. Лечение таких новорожденных следует начинать с дозы 10 мг/кг каждые 12 часов. Для новорожденных с недостаточным клиническим ответом на препарат можно рассмотреть возможность применения дозы 10 мг/кг каждые 8 часов. Все пациенты в возрасте до 7 дней должны получать дозу 10 мг/кг каждые 8 часов.

‡ - Применяют препарат в другой лекарственной форме с возможностью соответствующей дозировки.

*Указания по применению.* Не использовать, если герметичность нарушена или содержимое флакона непрозрачно. Неиспользованное остающееся лекарственное средство необходимо уничтожить.

Внутривенная инфузия осуществляется в течение 30–120 мин. Нельзя соединять инфузионные пакеты последовательно! Не следует добавлять другие препараты в этот раствор.

При одновременном введении препарата Линесса для внутривенных инъекций с другим средством каждый препарат следует вводить отдельно в соответствии с рекомендованной дозой и способом применения каждого лекарственного средства.

При использовании одной внутривенной системы для последовательного введения нескольких препаратов эту систему до и после введения препарата для внутривенных инъекций следует промыть инфузионным раствором, совместимым с препаратом Линесса и другим препаратом, который вводится через эту систему.

Совместимые растворы для инфузий: 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций, 5% раствор декстрозы для инъекций, раствор Рингера лактатный для инъекций.

#### Основные случаи несовместимости

Возникла физическая несовместимость, когда линезолид для внутривенных инъекций вводили через Y-образный соединитель вместе со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, пентамидина изотионат, эритромицина лактобионат, фенитоин. Кроме того,

линезолид для внутривенных инъекций был химически несовместим с цефтриаксоном натрия.

Применение пациентам пожилого возраста. Нет необходимости в коррекции дозы.

Применение пациентам с почечной недостаточностью. Нет необходимости в коррекции дозы. Поскольку примерно 30% дозы выводится в течение 3-часового сеанса гемодиализа, начатого через 3 ч после введения препарата, пациентам, получавшим подобное лечение, линезолид следует назначать после гемодиализа (см. Фармадинамика. Фармакокинетика).

Применение пациентам с печеночной недостаточностью. Нет необходимости в коррекции дозы (см. «Фармадинамика»).

## **Дети**

Применять с первых дней жизни.

У детей от 1 недели до 12 лет назначение препарата в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов ежедневно обеспечивает экспозицию, которая приближается к достигаемой у взрослых при назначении препарата в дозе 600 мг дважды в сутки.

У новорожденных в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида (в расчете на 1 кг массы тела) быстро растет в течение первой недели жизни. Таким образом, у новорожденных, получающих препарат в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов в сутки, наблюдается более высокая системная экспозиция препарата в первый день после рождения. Однако не ожидается чрезмерная кумуляция препарата в организме при такой дозировке в течение первой недели жизни младенца (в результате быстро растущего клиренса препарата в течение первых 7 дней жизни) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У детей от 12 до 17 лет фармакокинетика линезолида подобна таковой у взрослых при применении препарата в дозе 600 мг. Таким образом, у подростков, получающих препарат в дозе 600 мг каждые 12 часов ежедневно, будет наблюдаться такая же экспозиция, как у взрослых пациентов при приеме препарата в той же дозе.

## **Передозировка**

Специфического антидота нет.

Не было зарегистрировано случаев передозировки.

При передозировке показано симптоматическое лечение с проведением мероприятий по поддержанию уровня клубочковой фильтрации. Приблизительно 30% принятой дозы препарата выводится в течение 3 ч гемодиализа, но нет данных о выведении линезолида во время процедур перитонеального диализа или гемоперфузии. Два первичных метаболита линезолида также выводятся путем гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Чаще всего сообщалось о диарее (8,4%), головной боли (6,5%), тошноте (6,3%) и рвоте (4,0%). Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к отмене препарата, были головная боль, диарея, тошнота и рвота.

Приблизительно 3% пациентов прекратили лечение из-за развития обусловленных препаратом побочных реакций.

Побочные реакции приведены ниже по такой классификации частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна - нельзя установить частоту по имеющимся данным.

*Инфекции и инвазии:* часто кандидоз, оральные кандидоз, вагинальный кандидоз, грибковые инфекции; нечасто - вагинит; редко - антибиотика ассоциированные колиты, включая псевдомембранозный колит\*.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* часто - анемия\* †; нечасто - лейкопения\*, нейтропения, тромбоцитопения\*, эозинофилия; редко - панцитопения\*; частота неизвестна - миелосупрессия\*, сидеробластная анемия\*.

*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - анафилаксия.

*Со стороны метаболизма и питания:* нечасто - гипонатриемия; частота неизвестна - лактоацидоз\*.

*Со стороны психики:* часто - бессонница.

*Неврологические расстройства:* часто - головная боль, перверсии вкуса (металлический привкус), головокружение; нечасто - судороги\*, гипестезия, парестезия; частота неизвестна - серотониновый синдром\*\*, периферическая нейропатия\*.

*Со стороны органов зрения:* нечасто - затуманенное зрение\*; редко - дефект поля зрения\*; частота неизвестна - зрительная нейропатия\*, неврит зрительного нерва\*, потеря зрения\*, изменение зрительного ощущения\*, изменение цветового восприятия\*.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* нечасто – звон в ушах.

*Со стороны сердца:* нечасто – аритмия (тахикардия).

*Со стороны сосудов:* часто – артериальная гипертензия; нечасто – транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – диарея, тошнота, рвота, локальная или генерализованная боль в животе, запор, диспепсия; нечасто – панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, частый жидкий стул, стоматит, расстройства или изменение цвета языка; редко – обесцвечивание поверхности зубов.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто – отклонение от норм показателей функциональных печеночных проб, увеличение уровней АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы; нечасто – повышение общего билирубина.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто – зуд, сыпь; нечасто – крапивница, дерматит, чрезмерное потоотделение; частота неизвестна – буллезные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангиодем, алопеция.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* часто – повышение азота мочевины крови; нечасто – почечная недостаточность, повышение креатинина, полиурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто – вульвовагинальные нарушения.

*Общие нарушения и нарушения в месте введения:* часто – лихорадка, локализованная боль; редко – озноб, усталость, боль в месте инъекции, жажда.

### Исследование.

*Биохимия:* часто – повышение лактатдегидрогеназы, креатининкиназы, липазы, амилазы или постпрандиального (не натощак) уровня глюкозы, снижение общего белка, альбумина, натрия и кальция, повышение или снижение калия или бикарбоната; нечасто – повышение натрия или кальция, снижение глюкозы без голодания, повышение или понижение хлоридов.

*Гематология:* часто повышение количества нейтрофилов или эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов; нечасто – повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

\* - См. См. раздел «Особенности применения».

\*\* - См. разделы "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий".

† - Есть данные, что во время контролируемых клинических исследований, в которых линезолид применяли в период до 28 дней, у 2,0% пациентов отмечалась анемия. В программе с применением незарегистрированного лекарственного средства по гуманитарной программе (compassionate use) с участием пациентов с инфекциями, угрожающими жизни и сопутствующими заболеваниями, процент пациентов, у которых возникла анемия после приема линезолида в течение  $\leq 28$  дней, составил 2,5% (33 с 1326) по сравнению с 12,3% (53 из 430), которые лечились  $>28$  дней. Соотношение зафиксированных случаев тяжелой анемии, вызванной применением лекарственного средства, требовавшего переливания крови, составляло 9% (3 из 33) у пациентов, лечившихся в течение  $\leq 28$  дней, и 15% (8 из 53) у тех, кто лечился в течение  $> 28$  дней.

Побочные реакции, связанные с применением линезолида, которые были оценены в редких случаях как реакции тяжелой степени: локализованная абдоминальная боль, транзиторный ишемический приступ и артериальная гипертензия.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Неиспользованное остающееся лекарственное средство необходимо уничтожить.

### **Упаковка**

По 300 мл препарата в контейнере. По 1 контейнеру в пленке в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Евролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Хашра №520, Бхагванпур, Рурки, Харидвар, Индия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).