

Состав

действующее вещество: линезолид;

1 мл раствора содержит 2 мг линезолида; 300 мл раствора для инфузий в системе содержит 600 мг линезолида;

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат, лимонная кислота, глюкозы моногидрат, кислота соляная *, натрия гидроксид *, вода для инъекций.

* Используются в производственном процессе для установления pH раствора в пределах 4,6-5,2.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость до желтого или желтовато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Другие антибактериальные средства. Код АТХ J01X X08.

Фармакодинамика

Линезолид - это антибактериальный препарат.

Известно о тщательном исследовании интервала QT посредством сравнения линезолида и плацебо при однократном применении линезолида в дозе 600 мг путем 1-часовой инфузии; однократно в дозе 1200 мг путем 1-часовой инфузии, а также вводили плацебо и однократный приема дозы линезолида для сравнения. При введении линезолида в дозах 600 мг и 1200 мг не выявлено значительного влияния на интервал QT при максимальной концентрации линезолида в плазме крови в любое другое время.

Фармакокинетика

Средние показатели фармакокинетики линезолида у взрослых после однократного и многократного приема и внутривенного применения линезолида предоставлены в таблице 1.

Таблица 1.

Средние (стандартное отклонение) показатели фармакокинетики линезолида у взрослых

Доза линезолида	C _{max} мкг/мл	C _{min} мкг/мл	T _{max} час	AUC ¹ мкг•час/мл	t _{1/2} час	CL мл/мин
Таблетки по 400 мг одноразовая доза ²	8,10 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,10 (25,00)	5,20 (1,50)	146 (67)
каждые 12 часов	11,00 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,40 (33,50)	4,69 (1,70)	110 (49)
Таблетки по 600 мг одноразовая доза	12,70 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
каждые 12 часов	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)

600 мг, внутривенная инъекция ³	12,90	---	0,50	80,20	4,40	138
одноразовая доза	(1,60)		(0,10)	(33,30)	(2,40)	(39)
каждые 12 часов	15,10	3,68	0,51	89,70	4,80	123
	(2,52)	(2,36)	(0,03)	(31,00)	(1,70)	(40)
600 мг, оральная суспензия	11,00	---	0,97	80,80	4,60	141
одноразовая доза	(2,76)		(0,88)	(35,10)	(1,71)	(45)

- 1) AUC для одноразовой дозы = $AUC_{0-\infty}$; для многократной дозы = AUC_{0-t} .
- 2) Данные, нормализованы дозе 375 мг.
- 3) Данные, нормализованы дозе 625 мг, внутривенная доза вводилась с помощью инфузии продолжительностью 0,5 часа.

C_{max} - максимальная концентрация препарата в плазме крови; C_{min} - минимальная концентрация препарата в плазме крови; T_{max} - время до достижения C_{max} ; AUC - площадь под кривой «концентрация-время»; $t_{1/2}$ - период полувыведения; CL - системный клиренс.

Абсорбция

Линезолид интенсивно всасывается после перорального применения. Максимальные концентрации в плазме крови достигается через 1-2 часа после применения, а биодоступность препарата составляет около 100%. Поэтому линезолид можно применять перорально или без коррекции дозы.

Линезолид можно применять независимо от приема пищи. Время до достижения C_{max} увеличивается с 1,5 до 2,2 часа, и C_{max} снижается примерно на 17% при применении линезолида с пищей с высоким содержанием жиров. Однако общая

экспозиция, которая оценивается по AUC_{0-∞}, подобная в обоих случаях.

Распределение

Исследования фармакокинетики показали, что линезолид быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Примерно 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 с участием ограниченного количества участников в исследованиях фазы 1 после многократного введения линезолида. Отношение концентрации линезолида в слюне к концентрации в плазме крови составляло 1,2: 1, а отношение концентрации линезолида в поте к концентрации в плазме крови - 0,55: 1.

Метаболизм

Линезолид в основном метаболизируется путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных производных карбоновой кислоты с разомкнутым кольцом: метаболита аминокетоксицетовой кислоты (А) и метаболита гидроксипропилицину (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 450. Однако метаболические пути для линезолида до конца не изучены.

Выведение

Непочечный клиренс составляет примерно 65% от общего клиренса линезолида. В равновесном состоянии примерно 30% дозы препарата обнаруживается 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 почти не определяется, тогда как примерно 6% дозы препарата оказывается в кале в виде метаболита В и 3% - в

виде метаболита А.

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

Показания

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

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

Если возбудители инфекции включают грамотрицательные микроорганизмы, клинически показано назначение комбинированной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду или к любому другому компоненту препарата.

Линезолид КРКА не следует применять пациентам, которые принимают любые медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), или в течение 2 недель после приема таких препаратов.

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

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективным расстройством, острые эпизоды головокружения
- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов серотонина (триптаны), прямые и косвенные симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), меперидин или буспирон.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Линезолид является неселективным ингибитором МАО обратной силы. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида у пациентов, получающих терапию препаратами, создают 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 «Особенности применения»).

Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению артериального давления

У здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид увеличивает повышение артериального давления, вызванное псевдоэфедрина и фенилпропаноламин гидрохлорид. Комбинированное введение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламин 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 исключительно псевдоэфедрина или фенилпропаноламин, и на 8-11 мм. рт. ст. при применении плацебо. Аналогичных исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией не проводили. Рекомендуется тщательно подбирать дозы препаратов, которые оказывают вазопрессорное влияние, включая допаминергические препараты, чтобы получить желаемый результат при комбинированном применении линезолида с этими препаратами.

Потенциальные серотонинергические взаимодействия

Потенциальные взаимодействия лекарственных препаратов изучали в исследовании с участием здоровых добровольцев. Участники получали декстрометорфан (две дозы по 20 мг с интервалом в 4 часа) 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).

Опыт постмаркетингового использования: было получено одно сообщение о возникновении проявлений, подобных проявлений серотонинового синдрома, у пациента, который принимал линезолид и декстрометорфан; эти проявления исчезли после отмены обоих препаратов.

В течение клинического применения линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)), были описаны случаи развития серотонинового синдрома. Таким образом, хотя комбинированное применение этих препаратов противопоказано (см. «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 наблюдали значительного вазопрессорного эффекта. Это свидетельствует о необходимости избегать только избыточного потребления продуктов и напитков с большим содержанием тирамина (в частности, зрелых сыров, дрожжевых экстрактов, недистиллированных алкогольных напитков и ферментированных продуктов из соевых бобов, таких как соевый соус).

Препараты, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450

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

Одновременное применение линезолида существенно не влияет на фармакокинетические характеристики (S) -варфарину, активно метаболизируется с помощью CYP2C9. Такие лекарственные средства, как варфарин и фенитоин, которые являются субстратами CYP2C9, можно применять

вместе с линезолидом без изменения режима дозирования.

Мощные индукторы CYP 3A4

Рифампицин. Одновременное применение рифампина и линезолида приводило к снижению C_{max} линезолида на 21% и снижению AUC₀₋₁₂ линезолида на 32%. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена. Механизм этого взаимодействия полностью не изучен и может быть связан с индукцией печеночных ферментов. Другие сильные индукторы печеночных ферментов (например карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) могут вызвать подобное или менее сильное снижение экспозиции линезолида.

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.

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, принимающих линезолид. После отмены линезолида показатели измененных параметров крови возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Вероятно, что 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 молодыми пациентами. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (независимо от того, проходят 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, которые получают сопутствующие препараты, способные снижать уровень гемоглобина, уменьшать количество форменных

элементов крови или негативно 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, по возможности, количества тромбоцитов.

Если во время лечения линезолидом развивается значительная миелосупрессия, лечение необходимо остановить. Исключением являются 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 уровня гемоглобина, количества тромбоцитов, общего количества лейкоцитов и развернутой лейкоцитарной формулы) у пациентов, проходящих лечение линезолидом, независимо от исходных показателей анализа крови.

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

Также сообщалось о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых был известен время начала лечения, большинство пациентов получала линезолид в течение более 28 дней. После отмены линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате лечения анемии или даже без лечения.

Летальность у пациентов с инфекциями кровотока, связанными с использованием катетеров и вызванных грамположительными возбудителями

При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с установленной или возможной ассоциированной инфекцией 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 почти всех 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 с летальным исходом. Таким образом, важно учитывать возможность этого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения линезолида развивается диарея. При наличии подозрения на диарею или колит, связанный с применением антибиотиков, или подтверждение диагноза, необходимо прекратить лечение антибактериальными препаратами (включая линезолид) и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. В таких ситуациях противопоказано применение препаратов, которые подавляют перистальтику.

Потенциальные взаимодействия, которые вызывают повышение артериального давления

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: прямые и косвенные симпатомиметики (например псевдоэфедрин), вазопрессоры (например эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические средства (например дофамин, добутамин).

Лактоацидоз

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

Дисфункция митохондрий

Линезолид подавляет 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.

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 (СИОЗС)). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. «Противопоказания»), за исключением случаев, когда применение как линезолида, так и одновременно с ним применения серотонинергических препаратов имеет решающее значение. В таких случаях пациент должен находиться под пристальным наблюдением с целью выявления симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае возникновения таких симптомов врач должен рассмотреть возможность отмены того или иного препарата. После отмены серотонинергического препарата возможно возникновение симптоматики отмены.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

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

Всем пациентам необходимо рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, такие как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, нечеткость зрения или выпадение части поля зрения. В подобных случаях рекомендуется срочно провести обзор с направлением к офтальмологу, если необходимо. Если пациент принимает линезолид в течение более рекомендованных 28 дней, необходимо регулярно проверять зрение.

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

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

Судороги

Сообщалось о случаях судорог у пациентов, получавших терапию линезолидом. В большинстве случаев сообщали о такой фактор риска, как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачей, если у них раньше возникали судороги.

Ингибиторы МАО

Линезолид является неселективным ингибитором МАО обратной силы. Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет угнетающего влияния. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов и исследований безопасности линезолида было получено очень 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»).

Суперинфекция

Влияние линезолида на нормальную микрофлору не изучали 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 наблюдали 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 оказывается больше теоретического риска (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

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

Нарушение фертильной функции

О возможности влияния линезолида на репродуктивную функцию мужчин неизвестно.

Исследование

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

В исследованиях не участвовали пациенты с диабетическими поражениями стоп, пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Соответственно, опыт применения линезолида для лечения таких состояний ограничен.

Вспомогательные вещества

300 мл раствора содержит 13,7 г глюкозы. Это следует учитывать при лечении пациентов с сахарным диабетом.

300 мл раствора также содержит 114 мг натрия (5 ммоль). Содержание натрия следует учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с пониженным потреблением натрия.

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

Необходимо предупредить пациентов о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции») во время приема линезолида и рекомендовать им не управлять автомобилем и не работать с другими механизмами в случае возникновения названных симптомов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Нет адекватных данных по применению линезолида беременным женщинам. Результаты исследований на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Существует потенциальный риск для человека. Линезолид не следует применять в период беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Период кормления грудью. Результаты исследований на животных показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Итак, следует прекратить кормление грудью во время лечения линезолидом.

Способ применения и дозы

Перед применением препарата необходимо сделать кожную пробу на чувствительность к линезолиду.

Пациенты, лечение которых было начато с назначения препарата Линезолид КРКА в виде внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение препаратом Линезолид КРКА для перорального применения. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%.

Таблица 2

Показания	Доза и способ применения		Рекомендуемая продолжительность лечения (суток подряд)
	Пациенты детского возраста * (от рождения до 11 лет)	Взрослые и дети (Старше 12 лет)	
Госпитальная пневмония	10 мг/кг внутривенно	600 мг внутривенно	10-14
Внебольничная пневмония (в частности формы, сопровождающиеся бактериемией)			

Осложненные инфекции кожи и ее структур			
Инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину, в частности инфекции, сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг внутривенно	600 мг внутривенно	14-28
Неосложненные инфекции кожи и ее структур	<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 часлв. Дети: 600 мг ** 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 высокие показатели AUC, чем большинство доношенных новорожденных и детей старшего возраста. 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 8:00. Все пациенты до 7 дней должны получать дозу 10 мг / кг каждые 8 часов.

** Линезолид применяют в другой лекарственной форме.

Применение у пациентов пожилого возраста. Нет нужды в коррекции дозы.

Применение пациентам с почечной недостаточностью (в том числе с клиренсом креатинина <30 мл / мин). Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с любой степенью почечной недостаточности однако два основных метаболита линезолида аккумулируются у пациентов с почечной недостаточностью с увеличенным их накоплением у пациентов с большей степенью тяжести почечной дисфункции. Независимо от функции почек достигались одинаковые концентрации линезолида в плазме крови, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуют проводить коррекцию дозы.

Однако, учитывая отсутствие информации о клинической значимости накопления основных метаболитов, следует взвесить применения линезолида пациентам с почечной недостаточностью и потенциальные риски накопления таких метаболитов. И линезолид, и два метаболита выводятся путем гемодиализа. Информация о влиянии перитонеального диализа на фармакокинетику линезолида отсутствует. Поскольку через 3 часа после введения препарата примерно 30% дозы выводится в течение 3-часового сеанса гемодиализа пациентам, которые получали подобное лечение, линезолид следует назначать после гемодиализа.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью. Клинические данные по этому вопросу ограничены, поэтому рекомендуется назначать линезолид только тогда, когда ожидаемая преимущество от лечения выше потенциальный риск.

Указания по применению. Для одноразового использования. Непосредственно перед использованием удалить защитную упаковку из фольги и провести визуальную проверку лекарственного средства на наличие механических примесей; в течение примерно 1 минуты сжимать пакет, чтобы убедиться в его целостности. Если пакет протекает, раствор не используют, так как может быть нарушена его стерильность. Остатки неиспользованного раствора следует утилизировать в соответствии с действующими требованиями. Не использовать упаковки, в которых нарушена целостность.

Рекомендуемая дозировка линезолида - 2 раза в сутки.

Инфузия осуществляется в течение 30-120 минут. Нельзя соединять инфузионные пакеты последовательно!

При одновременном введении линезолида раствора для инфузий с другим средством каждый препарат следует вводить отдельно, в соответствии с рекомендованной дозы и способа применения каждого лекарственного средства.

При использовании одной внутривенной системы для последовательного ввода нескольких препаратов эту систему до и после введения линезолида раствора для инфузий следует промыть инфузионных растворов, совместимым с препаратом Линезолид КРКА и с другим препаратом, который вводится через эту систему.

Совместимые растворы для инфузий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций, 5% раствор глюкозы для инъекций, раствор Рингера лактатный для инъекций (раствор Хартмана для инъекций).

Основные случаи несовместимости

Возникла физическая несовместимость, когда линезолид раствор для инфузий вводили через Y-образный соединитель с препаратами: амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, пентамидина изотионат, эритромицина лактобионат, фенитоин натрия и сульфаметоксазол / триметоприм. Кроме того, препарат химически несовместим с цефтриаксоном натрия.

Дети

Применяют с первых дней жизни.

В возрасте от 12 до 17 лет фармакокинетика линезолида сходна с 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 и у взрослых пациентов при приеме препарата в той же дозе.

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

У новорожденных в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида (из расчета 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 ежедневно, наблюдается более высокая системная экспозиция

препарата в первый день после рождения. Однако ожидается чрезмерной аккумуляции препарата в организме при такой дозировке в течение первой недели жизни младенца (вследствие быстро растущего клиренса препарата в течение первых 7 дней жизни) (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Передозировка

Специфического антидота нет.

Не было зарегистрировано случаев передозировки.

В случае передозировки показано симптоматическое лечение с проведением мероприятий по поддержке уровня клубочковой фильтрации. Около 30% принятой дозы препарата выводится в течение 3 часов гемодиализа, но нет данных по выводу линезолида во время процедур перитонеального диализа или гемоперфузии. Два первичных метаболита линезолида также выводятся путем гемодиализа.

Побочные реакции

Наиболее часто сообщалось о головной боли, диарее, тошноте и кандидозе (включая оральный и вагинальный кандидоз, см. Перечень ниже). Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к отмене препарата, были головная боль, диарея, тошнота и рвота.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1 000, <1/100), редкие (> 1/10 000, <1/1 000), редкие (<1/10 000) и частота неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Единичные	Редкие
Инфекции и инвазии	кандидоз (включая оральный и вагинальный) или грибковые инфекции	вагинит		

Со стороны системы кровообращения и лимфатической системы		эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения		
Со стороны иммунной системы				
Со стороны метаболизма и питания				
Психические расстройства		бессонница		
Неврологические расстройства	головная боль, перверсии вкуса (металлический привкус)	головокружение, гиперестезия, парестезии		
Со стороны органов зрения		ухудшение зрения		
Со стороны органов слуха и лабиринта		звон в ушах		
Со стороны сердца			аритмия (тахикардия)	

Сосудистые расстройства		артериальная гипертензия, флебит, тромбофлебит	транзиторная ишемическая атака	
Желудочно-кишечные расстройства	диарея, тошнота, рвота	локальная или общая боль в животе, запор, сухость во рту, диспепсия, гастрит, глоссит, ослабление стула, панкреатит, стоматит, расстройства или изменение цвета языка		
Расстройства гепатобилиарной системы	аномальные функциональные печеночные пробы, повышение уровня АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы	повышение общего билирубина		
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		дерматит, чрезмерное потоотделение, зуд, сыпь, крапивница		
Со стороны почек и мочевыделительной системы	повышение азота мочевины крови	полиурия, повышение креатинина	почечная недостаточность	

Расстройства репродуктивной системы и молочных желез		вульвовагинальные нарушения		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		лихорадка, усталость, гипертермия, боль в месте инъекции, жажда, локализованная боль		

Исследования	<p><u>Биохимия</u></p> <p>Повышение ЛДГ, КФК, липазы, амилазы или глюкозы без голодания.</p> <p>Снижение общего белка, альбумина, натрия и кальция.</p> <p>Повышение или снижение калия или бикарбоната.</p> <p><u>Гематология</u></p> <p>Повышение содержания нейтрофилов или эозинофилов.</p> <p>Снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов.</p> <p>Повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов.</p>	<p><u>Биохимия</u></p> <p>Повышение натрия или кальция.</p> <p>Снижение глюкозы без голодания.</p> <p>Повышение или снижение хлоридов.</p> <p><u>Гематология</u></p> <p>Повышение количества ретикулоцитов.</p> <p>Снижение количества нейтрофилов.</p>		
--------------	---	---	--	--

Отчет о подозреваемых побочных реакциях.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношения между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

2 года.

После открытия: раствор химически и физически стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре в первичной упаковке после удаления вторичной упаковки. С микробиологической точки зрения, раствор следует использовать немедленно. Если раствор не использован сразу, сроки использования и условия хранения являются ответственностью пользователя.

Условия хранения

Хранить в оригинальной (первичной и вторичной) упаковке для защиты от действия света при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 300 мл в полиэтиленовом флаконе. Флакон вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Источник инструкции

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