

Состав

действующее вещество: linezolid;

1 таблетка содержит линезолида в пересчете на 100 % вещество 600 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; крахмал кукурузный; гидроксипропилцеллюлоза; натрия крахмалгликолят (тип А); магния стеарат; смесь для покрытия «Aquarius Preferred HSP BPP218011», которая содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид (Е 171), коповидон, полидекстрозу, полиэтиленгликоль, триглицериды средней цепи.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Код АТХ J01X X08.

Фармакодинамика

Общие характеристики.

Линезолид – синтетическое вещество, относится к новому классу антимикробных средств – оксазолидинонам. Он проявляет активность *in vitro* против аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид избирательно подавляет синтез белков бактерий посредством уникального механизма действия. Он непосредственно связывается с рибосомами бактерий (23S из 50S субъединиц) 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 является таким, 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 утвержденным показаниям.

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 такового других классов антибиотиков. Исследование клинических штаммов (метициллинрезистентных стафилококков, ванкомицинрезистентных энтерококков, а также пеницилин- и эритромицинрезистентных стрептококков) *in vitro* показывают, что линезолид обычно активен в отношении микроорганизмов, устойчивых к одному или нескольким другим классам антимикробных агентов.

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

Фармакокинетика

Лекарственное средство Линезолидин содержит линезолид, который является биологически активным веществом и метаболизируется до неактивных производных.

Абсорбция

Линезолид интенсивно всасывается после перорального приема. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема, а абсолютная биодоступность препарата составляет около 100%. Поэтому линезолид можно применять перорально или внутривенно без коррекции дозы.

Линезолид можно применять независимо от приема пищи. Время до достижения максимальной концентрации 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 $AUC_{0-\infty}$, подобна 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 аминоэтоксиксусной кислоты (А) и метаболита гидроксиэтилглицина (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 практически 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 высших концентрациях. Однако эта разница в клиренсе была незначительна и не влияла на воображаемый период полувыведения.

Пациенты с почечной недостаточностью. Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с любой степенью почечной недостаточности; однако два основных метаболита линезолида кумулируются у пациентов с почечной недостаточностью с увеличением их накопления у пациентов с большей степенью тяжести почечной дисфункции. Фармакокинетика линезолида и двух его метаболитов также была исследована у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), которые находятся на гемодиализе. В исследовании ТСПН 14 пациентов получали 600 мг линезолида каждые 12 часов в течение 14,5 дня. Поскольку независимо от функции почек достигались одинаковые концентрации линезолида в плазме крови, для пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется проводить коррекцию дозы. Однако, учитывая отсутствие информации о клинической значимости накопления основных метаболитов, следует взвесить целесообразность применения линезолида пациентам при наличии почечной недостаточности и потенциальных рисков 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 менялась у 7 пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А или Б по шкале Чайлд-Пью). На основании имеющихся данных для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не рекомендуется. Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не оценивалась.

Показания

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

- нозокомиальная пневмония;
- негоспитальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и ее структур, в особенности инфекции на фоне диабетической стопы без сопутствующего остеомиелита, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительными и

метициллинрезистентными изолятами), *Staphylococcus pyogenes* или *Staphylococcus agalactiae*;

- неосложненные инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительными изолятами) или *Staphylococcus 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

Известна чувствительность к линезолиду или к любому другому компоненту препарата.

Линезолидин не следует применять пациентам, которые принимают какие-либо медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например, фенелзин, изокарбоксамид, селегилин, моклобемид), или в течение 2 недель после приема таких препаратов.

За исключением случаев, когда есть возможность тщательного мониторинга артериального давления, Линезолидин не следует назначать пациентам со следующими сопутствующими клиническими состояниями или с сопутствующим приемом следующих препаратов:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ1 рецепторов серотонина (триптаны), прямые и непрямые симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Следует прекратить кормление грудью во время применения препарата (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолидин является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности применения линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида пациентам, получающим сопутствующее лечение препаратами, которые создают определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение препарата Линезолидин при таких обстоятельствах не рекомендуется, если невозможен тщательный мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению артериального давления

Есть данные, что у здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид усиливает подъем артериального давления, вызванный 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, на 8–11 мм рт.ст. при применении плацебо. Аналогичных исследований при участии пациентов с гипертензией не проводили. Рекомендуется тщательно подбирать дозы, которые проявляют 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 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 участников, получавших линезолид и декстрометорфан, не наблюдали проявлений серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, патологический румянец, усиленное потоотделение, гиперпирексия).

Постмаркетинговый опыт: было получено одно сообщение о возникновении проявлений, подобных к проявлениям серотонинового синдрома, у пациента, принимавшего линезолид и декстрометорфан, эти проявления исчезли после отмены обоих препаратов.

В течение клинического применения линезолида и сертоинергичных 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. раздел «Противопоказания»), лечение пациентов, для которых лечения как линезолидом, так и сертоинергическими препаратами имеет решающее значение, описано в разделе «Особенности применения».

Применение в соединении 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 (а именно – 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 подвергается метаболическим превращениям под воздействием ферментативной системы цитохрома P450 и не угнетает функции ни одного из клинически значимых изоформ цитохрома P450 человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично, линезолид не вызывает индукции изоферментов цитохрома P450 у крыс. Поэтому не ожидается влияния линезолида на фармакокинетику других лекарственных средств, которые метаболизируются CYP450.

Рифампицин. Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида изучали у 16 здоровых взрослых добровольцев мужского пола, которым вводили линезолид (600 мг дважды в сутки в течение 2,5 дня), в комбинации с рифампицином (600 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней) и без. Рифампицин снижал показатели C_{max} и AUC линезолида в среднем на 21% (90% ДИ 15, 27) и в среднем на 32% (90% ДИ 27, 37) соответственно. Механизм такого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

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

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, имипенемциластатином, азтреонамом, ампициллином, стрептомицином.

Антиоксиданты

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

Особенности применения

Миелосупрессия

Сообщали о случаях миелосупрессии (в частности анемии, лейкопении, панцитопении и тромбоцитопении) у некоторых пациентов, получавших линезолид. Есть данные, что после отмены линезолида гематологические показатели возвращались к уровню, который наблюдался до начала лечения. Вероятно, риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском развития патологических изменений крови по сравнению с более молодыми 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 для следующих групп пациентов: пациенты с уже существующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией; пациенты, получающие сопутствующие препараты, способные снижать уровень 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, если возможно, количества тромбоцитов.

Если во время лечения линезолидом развивается значительная миелосупрессия, лечение необходимо прекратить. 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 уровней гемоглобина, количества тромбоцитов, общего количества лейкоцитов и развернутой лейкоцитарной формулы) у пациентов, которые проходят лечение линезолидом, независимо от начальных показателей анализа крови.

В исследованиях с применением незарегистрированного лекарственного средства по гуманитарной программе (compassionate use) в группе пациентов, получавших линезолид в течение 28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения), наблюдали повышение частоты возникновения серьезной анемии. Такие пациенты чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии с потребностью в переливании крови также сообщали в постмаркетинговом периоде. Такая анемия чаще возникала у пациентов, получавших линезолид более 28 дней.

Также в постмаркетинговом периоде сообщали о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получало линезолид более 28 дней. После прекращения применения линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате проведения лечения анемии или даже без лечения.

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

В ходе открытого исследования с участием пациентов с серьезными внутрисосудистыми инфекциями, вызванными использованием катетеров, наблюдали рост летальности в группе пациентов, которым применяли линезолид, по сравнению с группами лечения ванкомицином/диклоксациллином/оксациллином (78 из 363 (21,5%) против 58 из 363 (16,0%)). Основным фактором влияния на показатель летальности было наличие грамположительной инфекции на начальном уровне.

Показатели летальности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами, были сходны (преимущественное соотношение 0,96; 95% доверительный интервал: 0,58–1,59), но в группе лечения линезолидом частота летальных случаев 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). Самый большой дисбаланс наблюдался во

время лечения и в течение 7 дней с момента отмены исследуемого препарата. Большинство пациентов в группе лечения линезолидом приобрели 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.

Связанные с применением антибиотиков диарея и колит

При применении почти всех антибиотиков, включая линезолид, сообщали 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, связанных с применением антибиотиков, или при подтверждении этого диагноза необходимо прекратить лечение антибактериальными препаратами (включая линезолид) и немедленно принять соответствующие терапевтические меры. В таких ситуациях противопоказано применение препаратов, которые подавляют перистальтику.

Лактоацидоз

При применении линезолида сообщали 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, необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае развития молочнокислого ацидоза следует 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 распространены при применении препарата в течение более 28 дней.

Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления

За исключением случаев, когда возможно наблюдение за пациентами на предмет повышения артериального давления, линезолид не следует назначать пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или сопутствующим приемом таких типов лекарственных средств как: прямые и непрямые симпатомиметики (например псевдоэфедрин), вазопрессин (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 (СИОЗС)). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), за исключением случаев, когда применение как линезолида, так и одновременное с этим применение серотонинергических препаратов имеет решающее значение. В таких случаях пациент должен находиться под тщательным 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 симптомов отмены.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

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

Всем пациентам необходимо рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, изменение 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 линезолид в течение более чем рекомендованные 28 дней, ему 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 пациентам, которые принимают или недавно принимали антибактериальные препараты 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 врачу, о том, что у них раньше возникали судороги.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессивного эффекта. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности применения 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 невозможен тщательный 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 употребления большого количества продуктов, обогащенных тирамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Гипогликемия

Сообщения, полученные в пострегистрационный период, свидетельствуют о случаях симптоматической гипогликемии при применении линезолида, неселективного ингибитора МАО обратимого действия, у пациентов с сахарным диабетом, принимающих инсулин или пероральные гипогликемические препараты. Прием некоторых ингибиторов МАО связан с гипогликемическими эпизодами у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или

гипогликемические средства. Хотя причинная связь между линезолидом и гипогликемией не установлена, пациентов 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 отмены приема гипогликемического средства, инсулина или линезолида.

Суперинфекция

Влияние линезолида на нормальную микрофлору не изучали в клинических исследованиях.

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 больше, чем теоретический риск (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза больше, чем теоретический риск (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пол

Нет необходимости в коррекции дозы препарата в зависимости от пола.

Нарушение фертильной функции

Линезолид снижал фертильность и вызывал отклонение морфологических показателей качества спермы у здоровых взрослых самцов крыс при уровнях экспозиции примерно таких, которые ожидаются у людей. Эти изменения имели обратимый характер.

О возможности влияния линезолида на репродуктивную функцию мужчин неизвестно.

Клинические исследования

Безопасность и эффективность применения линезолида при приеме его более 28 дней не установлены.

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

Появление бактерий, резистентных к лекарственному средству

Маловероятно, что назначение линезолида в случае отсутствия диагностированной бактериальной инфекции или с профилактической целью принесет вред пациенту или увеличит риск появления бактерий, резистентных к лекарственному средству.

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 «Особые меры безопасности» и «Побочные реакции») во время приема линезолида и рекомендовать им не управлять автомобилем и не работать с другими механизмами в случае возникновения таких симптомов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Применение в период беременности. Нет адекватных данных относительно применения линезолида беременным женщинам. Результаты исследований на животных продемонстрировали наличие репродуктивной токсичности.

Существует потенциальный риск для человека. Линезолидин 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. Поэтому, следует прекратить кормление грудью во время лечения препаратом.

Способ применения и дозы

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

Рекомендации по длительности лечения, которые приведены 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 дольше 28 дней не изучены.

Не требуется повышение рекомендованных доз или длительности лечения в случае инфекций, сопровождающихся бактериемией.

Рекомендации по дозировке согласно показаниям приведены в таблице ниже.

Пациенты, лечение которых было начато с назначения линезолида для внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение линезолидом для перорального применения. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при пероральном применении составляет почти 100%.

Показания	Доза и способ применения	Рекомендуемая продолжительность лечения (количество суток)
	Взрослые и дети с 12 лет	
Нозокомиальная пневмония	600 мг внутривенно* или перорально каждые 12 часов	10-14
Негоспитальная пневмония (в частности формы, сопровождающиеся бактериемией)		
Осложненные инфекции кожи и ее структур		
Инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину, в частности инфекции, которые сопровождаются бактериемией	600 мг внутривенно* или перорально каждые 12 часов	14-28

Неосложненные инфекции кожи и ее структур	Взрослые: 400 мг каждые 12 часов* Дети с 12 лет: 600 мг перорально каждые 12 часов	10-14
---	---	-------

* Применять препарат в другой лекарственной форме с возможностью соответствующего дозирования.

Максимальная доза для взрослых и детей не должна превышать 600 мг 2 раза в сутки.

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 часа после введения препарата, пациентам, которые получали подобное лечение, линезолид следует назначать после гемодиализа (см. раздел «Фармакологические свойства.» «Фармакокинетика»).

Применение пациентам с печеночной недостаточностью. Нет необходимости в коррекции дозы. (см. раздел «Фармакологические свойства.» «Фармакокинетика»).

Дети

Препарат в данной лекарственной форме назначать детям с 12 лет.

Передозировка

Специфический антидот неизвестен.

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 относительно вывода линезолида во время процедур перитонеального диализа или гемоперфузии. Два первичных метаболита линезолида также

выводятся путем гемодиализа.

Побочные реакции

Указанная информация основывается на данных, полученных из клинических исследований, в которых более 2000 взрослых пациентов получали рекомендованные дозы лекарственного средства сроком до 28 дней.

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщали и которые приводили к отмене препарата, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Примерно 3% пациентов прекратили лечение из-за развития обусловленных препаратом побочных реакций.

Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось после выхода препарата на рынок, включенные в перечень ниже с указанием частоты как «частота неизвестна», поскольку частоту возникновения нельзя установить по имеющимся данным.

Побочные реакции, о которых сообщали в течение лечения, приведены ниже с такой классификацией частоты: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($> 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($> 1/1000$, $< 1/100$), единичные ($> 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($> 1/10000$) и частота неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: частые – кандидоз, оральный кандидоз, вагинальный кандидоз, грибковые инфекции; нечастые – вагинит; редкие – антибиотикассоциированные колиты, включая псевдомембранозный колит*.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: частые – анемия*†; нечастые – лейкопения*, нейтропения, тромбоцитопения*, эозинофилия; редкие – панцитопения*; частота неизвестна – миелосупрессия*, сидеробластная анемия*.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилаксия.

Со стороны метаболизма и питания: частые – гипонатриемия, частота неизвестна – лактоацидоз*.

Со стороны психики: частые – бессонница.

Неврологические расстройства: частые – головная боль, перверсии вкуса (металлический привкус), головокружение нечастые – судороги*, гипестезия, парестезия; частота неизвестна – серотониновый синдром**, периферическая нейропатия*.

Со стороны органов зрения: нечастые – затуманенное зрение*; редкие – дефект поля зрения*; частота неизвестна – зрительная нейропатия*, неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение зрительного ощущения*, изменение цветовосприятия*.

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

Со стороны сердца: нечастые – аритмия (тахикардия).

Со стороны сосудов: частые – артериальная гипертензия; нечастые – транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбоз.

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

Со стороны гепатобилиарной системы: частые – отклонение от норм показателей функциональных печеночных проб, повышение уровня АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы; нечастые – повышение общего билирубина.

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

Со стороны почек и мочевыделительной системы: частые – повышение азота мочевины крови, нечастые – почечная недостаточность, повышение креатинина, полиурия.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частые – лихорадка, локализованная боль; нечастые – озноб, усталость, боль в месте инъекции, жажда.

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

Гематология: частые – повышение количества нейтрофилов или эозинофилов,

снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов; нечастые – повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

(*) См. «Особенности применения».

(**) См. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

(†) Во время контролируемых клинических исследований, в которых линезолид применяли в период до 28 дней, в 2,0% пациентов отмечалась анемия. В программе с применением незарегистрированного лекарственного средства по гуманитарной программе (compassionate use) с участием пациентов с угрожающими жизни инфекциями и сопутствующими заболеваниями, процент пациентов, у которых возникла анемия после приема линезолида в течение ≤ 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, что требовало переливания крови, составило 9% (3 из 33) у пациентов, лечившихся в течение ≤ 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: локализованный боль в животе, транзиторная ишемическая атака и артериальная гипертензия.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

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