МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002276-030818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АМИЗОЛИД

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг, 600 мг

АО «Фармасинтез», Россия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 030818 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакодинамика Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза белка в бактериях. Линезолид связывается с участком 23S на бактериальной рибосомальной РНК 50S субъединицы и предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен in vitro в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. <u>Чувствительность</u> Препарат активен in vitro и in vivo <u>Грамположительные аэробы</u> Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы) Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы) Streptococcus pyrogenes Препарат активен in vitro <u>Грамположительные аэробы</u> Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину)	***Фармакодинамика*** Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза белка в бактериях. Линезолид связывается с участком 23S на бактериальной рибосомальной РНК 50S субъединицы и предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен in vitro в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. <u>Чувствительность</u> *Препарат активен in vitro и in vivo* <u>Грамположительные аэробы</u> Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы) Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы) Streptococcus pyrogenes *Препарат активен in vitro* <u>Грамположительные аэробы</u> Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Старая редакция	Новая редакция
Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы) Staphylococcus haemolyticus Стрептококки группы Viridans <u>Грамотрицательные аэробы</u> Pasteurella multocida Резистентные к линезолиду микроорганизмы Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Neisseria spp. Enterobacteriaceae spp Pseudomonas spp. Не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов между линезолидом и Pseudomonas spp противомикробными препаратами других классов (аминогликозидами, бета-лактамными антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифамицинами, тетрациклинами и хлорамфениколом). Линезолид активен в отношении как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам микроорганизмов. Резистентность по отношению к линезолиду развивается очень медленно путем многостадийной мутации 23S-рибосомальной РНК. Помимо основного противомикробного действия, проявляет свойства слабого неселективного ингибитора моноаминоксидазы (МАО) типов А и В. **Показания к применению** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к линезолиду микроорганизмами; пневмония (внебольничная и госпитальная); инфекции кожи и мягких тканей; энтерококковые инфекции (в т.ч. вызванные резистентными к ванкомицину штаммами Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium).	Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину) Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы) Staphylococcus haemolyticus Стрептококки группы Viridans <u>Грамотрицательные аэробы</u> Pasteurella multocida *Резистентные к линезолиду микроорганизмы:* Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Neisseria spp. Enterobacteriaceae spp Pseudomonas spp. Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, аминогликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее $1x10^{-9} – 1x10^{-11}$. **Показания к применению** Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией): - внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией или

Старая редакция	Новая редакция
	Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы); - госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы); - осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*; - неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*; - инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.
Противопоказания Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата; детский возраст до 12 лет и с массой тела менее 40 кг; период грудного вскармливания; одновременный прием с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема названных препаратов; при отсутствии мониторинга артериального давления не следует применять препарат пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим следующие препараты: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин); при отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует применять лицам с карциноидным синдромом и/или пациентам, получающим следующие препараты: игибиторы обратного захвата серотонина,	**Противопоказания** Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата. Одновременный приём линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение 2 недель после прекращения приема названных препаратов. При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид: – пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярным расстройством, шизоаффективным расстройством и острым состоянием спутанности сознания; – пациентам, получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин,

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ1 рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.</td><td>норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HTI рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.
Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы); период грудного вскармливания.</td></tr>
<tr><td>Способ применения и дозы
Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами нищи.
Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т. к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

<u>Взрослые и дети (12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг)</u></td><td>Способ применения и дозы
Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами нищи.
Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т. к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

<u>Взрослые и дети (12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг)</u></td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>Показания (включая инфекции сопровождающиеся бактериемией)</td><td>Разовая доза и кратность введения</td><td>Рекомендуемая продолжительность лечения</td></tr>
<tr><td>- внебольничная пневмония, вызванная Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы);</td><td>600 мг каждые 12 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
<tr><td>госпитальная пневмония,</td><td>600 мг каждые 12 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>Показания (включая инфекции сопровождающиеся бактериемией)</td><td>Разовая доза и кратность введения</td><td>Рекомендуемая продолжительность лечения</td></tr>
<tr><td>- внебольничная пневмония, вызванная Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы);</td><td>600 мг каждые 12 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
<tr><td>госпитальная пневмония,</td><td>600 мг каждые 12 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция			Новая редакция		
вызванная *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы)* или *Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)*;			вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);		
осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней	осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные Enterococcus faccium, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг каждые 12 ч	14-28 дней	инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией	600 мг каждые 12 ч	14-28 дней
Пожилым пациентам: коррекции дозы не требуется. *Пациентам с почечной недостаточностью:* коррекции дозы не требуется. В связи, с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен применяться после			неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>проведения диализа пациентам нуждающимся в нем.
Пациентам с печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.</td><td>
<table>
<tr><td>штаммы), Streptococcus pyogenes</td><td></td><td></td></tr>
</table>
<u>Дети от 3 до 11 лет</u>
<table>
<tr><td>Показания (включая инфекции сопровождающиеся бактериемией)</td><td>Разовая доза и кратность введения</td><td>Рекомендуемая продолжительность лечения</td></tr>
<tr><td>- внебольничная пневмония, вызванная Streptococcus pneumoniae (включая полирезистептные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы);</td><td>10 мг/кг каждые 8 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
<tr><td>госпитальная пневмония, вызванная Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентпые штаммы);</td><td>10 мг/кг каждые 8 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
<tr><td>осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные</td><td>10 мг/кг каждые 8 ч</td><td>10-14 дней</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция		
	Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;		
	инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг каждые 8 ч	14-28 дней
	неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*	Дети (от 3 до < 5 лет): 10 мг/кг каждые 8 ч. Дети (5-11 лет): 10 мг/кг внутрь каждые 12 ч.	10-14 дней
	Пожилым пациентам: коррекции дозы не требуется. *Пациентам с почечной недостаточностью:* коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен применяться после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем. *Пациентам с печеночной недостаточностью*: коррекции дозы не требуется.		
Побочное действие Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: Очень частые: ≥ 10 % Частые: ≥ 1 % и <10 %	**Побочное действие** Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (>		

Старая редакция	Новая редакция
Нечастые: ≥ 0,1 % и <1 % Редкие: ≥0.01 % и <0,1 % Очень редкие: <0,01% Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль и тошнота. **Взрослые пациенты** **Со *стороны пищеварительной системы:*** тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе (в том числе спастические), метеоризм, кандидоз слизистой оболочки полости рта, судороги. *Нечастые:* изменение окрашивания языка. *Лабораторные показатели:* *Частые:* тромбоцитопения *Нечастые:* повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности «печеночных ферментов» (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина), повышение концентрации пролактина. ***Со стороны нервной системы:*** *Частые:* головная боль, головокружение, судороги. *Нечастые:* извращение вкуса ***Со стороны центральной нервной системы:*** *Частые:* бессонница ***Со стороны мочеполовой системы:*** *Частые:* вагинальный кандидоз ***Со стороны кожных покровов:*** *Частые:* сыпь ***Прочие:*** *Частые:* лихорадка *Нечастые:* оппортунистическая грибковая инфекция. Также были отмечены: повышение артериального давления, диспепсия, зуд. **Подростки (ог 12 до 17 лет)** **Со *стороны пищеварительной системы:*** тошнота, рвота, диарея, боли в животе (локальные и генерализованные), жидкий стул. ***Лабораторные показатели:***	1/10), часто (> 1/100 - < 1/10), нечасто (> 1/1000 - < 1/100), редко (> 1/10000 - <1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным оценить частоту развития невозможно). Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль, тошнота, рвота. Взрослые пациенты ***Инфекционные и паразитарные заболевания:*** часто - кандидоз (в т.ч. кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции; нечасто - вагинит; редко - колит, вызванный применением антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозный колит). ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*** часто - анемия; нечасто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия; редко - панцитопения; частота неизвестна - миелосупрессия, сидеробластная анемия. ***Нарушения со стороны иммунной системы:*** частота неизвестна - анафилаксия. ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*** нечасто - гипонатриемия; частота неизвестна - лактоацидоз. ***Нарушения психики:*** часто - бессонница. ***Нарушения со стороны нервной системы:*** часто - головная боль, извращение вкуса («металлический» привкус во рту), головокружение; нечасто - судороги, гипостезия, парастезия; частота неизвестна - серотониновый синдром, периферическая нейропатия. ***Нарушения со стороны органа зрения:*** нечасто - затуманенное зрение; редко - появление дефектов полей зрения; частота неизвестна - нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва, потеря зрения, изменение остроты зрения, изменение цветового зрения. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*** нечасто - звон в ушах. ***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:*** часто - повышение артериального давления; нечасто - аритмия

Старая редакция	Новая редакция
Не частые: эозинофелия, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), липазы, концентрации креатинина. ***Со стороны нервной системы:*** *Частые:* головная боль, вертиго ***Со стороны кожных покровов:*** *Частые:* сыпь *Не частые:* зуд ***Со стороны дыхательной системы*** *Частые:* инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, кашель ***Прочие:*** *Частые:* лихорадка, боль неуточненной локализации **Спонтанные (постмаркетинговые) данные:** ***Лабораторные показатели:*** обратимая миелосупрессия (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, панцитопения) *Со стороны органов чувств:* случаи нейропатии зрительного нерва, иногда приводящие к потере зрения (см. «Особые указания») ***Аллергические реакции:*** анафилаксия ***Со стороны кожных покровов:*** сыпь, ангионевротический отек; буллезное поражение кожи, подобные синдрому Стивенса-Джонсона ***Со стороны обмена веществ:*** лактоацидоз ***Со стороны нервной системы:*** периферическая нейропатия, судороги (см. «Особые указания») ***Со стороны пищеварительной системы:*** изменение окраски эмали зубов (см. «Особые указания») ***Прочие:*** озноб, утомляемость, серотониновый синдром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).	(тахикардия), транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит. ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*** часто - диарея, тошнота, рвота, локализованная или диффузная боль в области живота, запор, диспепсия; нечасто - панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, изменение окраски слизистой оболочки языка и прочие нарушение состояния языка; редко - поверхностное изменение окраски эмали зубов. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*** часто - изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)); нечасто - повышение концентрации общего билирубина. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*** часто - зуд, сыпь; нечасто - крапивница, дерматит, повышенная потливость; частота неизвестна - буллезные поражения кожи (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), ангионевротический отек, алопеция. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*** часто - повышение концентрации мочевины крови; нечасто - почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия. ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*** нечасто - нарушения со стороны влагалища и вульвы. ***Общие расстройства и нарушения в месте введения:*** часто - лихорадка, локализованная боль; нечасто - озноб, слабость, жажда ***Лабораторные показатели:*** часто - повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или

Старая редакция	Новая редакция
	лейкоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, липазы, амилазы, повышение концентрации глюкозы не натощак, снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или снижение калия или гидрокарбонатов; нечасто - повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов. Следующие побочные эффекты при применении линезолида в редких случаях относились к категории серьезных: локализованная боль в области живота, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия. В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2% пациентов развивалась анемия. В другом исследовании среди пациентов с опасными для жизни инфекциями, у 2,5% (33/1326) пациентов, которые получали линезолид меньше 28 дней, развивалась анемия, в то время как при применении линезолида был больше 28 дней, анемия развивалась у 12.3% (53/430) пациентов. Соотношение случаев развития анемии, требующей переливание крови, составило 9% среди пациентов, получающих линезолид менее 28 дней (3/33), и 15% (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней. Побочные эффекты у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов.
Особые указания При установленной инфекции (или подозрении на инфекцию, вызванной сопутствующими грамотрицательными микроорганизмами, показано дополнительное применение средств, действующих на грамотрицательную флору. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности	**Особые указания** В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями было отмечено превышение смертности у пациентов, получавших линезолид, по сравнению с пациентами, получавшими ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)]. Основным фактором, влияющим на смертность,

Старая редакция	Новая редакция
терапии. В связи с этим, в процессе лечения необходимо контролировать количество тромбоцитов и гемоглобина в крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих содержание гемоглобина или количество тромбоцитов и/или их фунциональные свойства, а также у пациентов, получающих линезолид более 2 недель. У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести. О случаях диареи, связанной с Clostridium difficile, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту Clostridium difficile. Clostridium difficile вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с Clostridium difficile. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами Clostridium difficile, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия. Возможность развития диареи, связанной с Clostridium difficile, должна рассматриваться у всех больных с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с Clostridium difficile после введения антибактериальных препаратов. При проявлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение	был грамположительный возбудитель инфекции на начальном этапе. Показатель смертности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами, но был значительно выше в группе линезолида, когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе. Наибольший дисбаланс отмечен во время лечения и в течение 7 дней после окончания антибиотикотерапии. У многих пациентов группы линезолида обнаруживались в ходе исследования грамотрицательные микроорганизмы, и они погибали от инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами или полимикробных инфекций. Таким образом, в случае осложненных инфекций кожи и мягких тканей линезолид следует использовать у пациентов с известной или возможной ко-инфекцией грамотрицательными микроорганизмов, только, если нет альтернативных вариантов лечения. В этих случаях показано одновременно дополнительное применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору. У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. У пожилых пациентов также повышен риск развития данного состояния. Тромбоцитопения чаще возникала у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, не зависимо от применения у пациента гемодиализа. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих гемоглобин или количество тромбоцитов и/или их функциональные свойства, с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов, принимающих линезолид более 2 недель. Линезолид у таких пациентов применяется

Старая редакция	Новая редакция
длительного времени (более 3 месяцев), а также у всех пациентов с вновь появившимися симптомами зрительных нарушений независимо от продолжительности терапии. В случае развития периферической нейропатии и нейропатии зрительного нерва, следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов. В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концетрации гидрокарбонат анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача. Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших линезолид, при этом в большинстве случаев в анамнезе имелось указание на судороги или наличие факторов риска их развития. При необходимости применение препарата Амизолид в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления признаков и симптомов ссротонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае появления данных симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены». Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.	только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов. Если во время терапии линезолидом развивается выраженная миелосупрессия, лечение должно быть прекращено, если только продолжение терапии не считается абсолютно необходимым. В этом случае необходим интенсивный мониторинг показателей крови и соответствующее лечение. Кроме того, рекомендуется, чтобы анализ крови (в том числе, определение гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы)) проводился еженедельно у пациентов, получающих линезолид независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрациопном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом с/без специфического лечения анемии. У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести. О случаях диареи, связанной с Clostridium difficile, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту Clostridium difficile. Clostridium difficile вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с Clostridium difficile. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами Clostridium difficile,

Старая редакция	Новая редакция
	может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Возможность развития диареи, связанной с Clostridium difficile, должна рассматриваться у всех больных с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с Clostridium difficile после введения антибактериальных препаратов. При появлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного времени (более 28 дней), а также у всех пациентов с вновь появившимися симптомами зрительных нарушений независимо от продолжительности терапии. В случае развития периферической нейропатии и нейропатии зрительного нерва, следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов. Риск развития нейропатии выше, если линезолид применяется у пациентов, которые используют в настоящее время или которые недавно принимали антимикобактериальные препараты для лечения туберкулеза. В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, боль в животе, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат-анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача. Линезолид ингибирует синтез белка митохондрий. Побочные эффекты, такие как, лактоацидоз, анемия и нейропатия

Старая редакция	Новая редакция
	(периферическая или зрительного нерва), могут возникнуть в результате этого торможения; эти эффекты являются более распространенными, когда препарат используется больше, чем 28 дней. Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших линезолид, при этом в большинстве случаев в анамнезе имелось указание на судороги или наличие факторов риска их развития. У пациентов необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих эпизодов судорог. При необходимости применения препарата в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае появления данных симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены». Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов. Сообщалось о случаях симптоматической гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, получавших линезолид одновременно с инсулином или гипогликемическими препаратами. Хотя причинно-следственная связь между приемом линезолида и развитием гипогликемии не установлена, пациентов с сахарным диабетом необходимо предупреждать о возможности развития гипогликемии. В случае возникновения гипогликемии необходима коррекция дозы инсулина/гипогликемических препаратов или отмена линезолида. Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей

Старая редакция	Новая редакция
	тирамин (такие, как красное вино, старый сыр, некоторые алкогольные напитки, копченое мясо). Клинических исследований, изучавших эффект применения линезолида на нормальную микрофлору организма человека, не проводилось. Применение антибактериальных препаратов иногда может приводить к усиленному росту невосприимчивых к нему микроорганизмов. В клинических исследованиях было показано, что примерно у 3% пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида, развивался кандидоз, ассоциированный с приемом антибиотиков. При возникновении суперинфеции на фоне приема линезолида следует принимать соответствующие меры медицинского характера. Клинические исследования. Безопасность и эффективность применения линезолида длительностью более 28 дней не установлены. В контролируемых клинических исследованиях не принимали участия пациенты с синдромом «диабетической стопы», пролежнями или ишемическими нарушениями, тяжелыми ожогами или гангренозными поражениями. Таким образом, опыт применения линезолида в терапии этих состояний ограничен.

Вице-президент по качеству и регуляторным вопросам АО «Фармасинтез» Н.Ю. Малых