МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 005036 - 110918

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИНФИЛИНЕЗ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Инфилинез®

Международное непатентованное наименование: линезолид.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав

В 1 мл раствора для инфузий содержится:

действующее вещество: линезолид – 2,0 мг;

вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат, натрия цитрата дигидрат, кислота лимонная безводная, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Чувствительность

Препарат активен *in vitro* и *in vivo*

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)

Streptococcus pyogenes

Препарат активен *in vitro*

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину)

Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus spp. группы *Viridans*

Грамотрицательные аэробы

Pasteurella multocida

Резистентные к линезолиду микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae spp.

Pseudomonas spp.

Резистентность

Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, аминогликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифампицинов, 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 к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты и происходит с частотой менее $1x10^{-9} – 1x10^{-11}$.

Фармакокинетика

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) и средняя минимальная концентрация (C_{min}) линезолида в плазме крови в равновесном состоянии, после внутривенного введения дважды в день в дозе 600 мг, равнялись 15,1 мг/л и 3,68 мг/л, соответственно.

Распределение

Объем распределения линезолида, при достижении равновесной концентрации у здорового взрослого человека, составляет в среднем 40-50 л, что примерно равно общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови составляет 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.

Метаболизм

Установлено, что изоферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro.* Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома Р450 (1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1, 3А4).

Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоэтоксиуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.

Выведение

Внепочечный клиренс составляет около 65% клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида отмечается небольшая степень нелинейности клиренса. Это может объясняться снижением почечного и внепочечного клиренса при высокой дозе линезолида. Однако различия клиренса невелики и не влияют на кажущийся период полувыведения ($T_{½}$). Линезолид, у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени, выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксиуксусной кислоты (10%), в неизмененном виде (30-35%), и кишечником в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3%). В неизмененном виде линезолид кишечником практически не выводится. $T_{½}$ линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

После однократного приема 600 мг линезолида пациентами с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7-8 раз. Однако для исходного препарата не наблюдалось увеличения площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC). Несмотря на то, что при гемодиализе выводилось некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови, после приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа, оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.

Недостаточность функции печени

Имеются ограниченные данные, что у пациентов с легкой и среднетяжёлой печёночной недостаточностью (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-

Пью) не изучалась. Поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метаболизма при печёночной недостаточности.

Дети и подростки

У подростков (12-17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 ч его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет применение линезолида в дозе 10 мг/кг ежедневно каждые 8 часов позволяет достичь той же экспозиции, что и у взрослых при применении 600 мг линезолида два раза в сутки.

У новорожденных системный клиренс линезолида быстро нарастает в течение первой недели жизни (из расчета на массу тела). Таким образом, при назначении в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов максимальная экспозиция линезолида будет достигаться у ребенка первых суток жизни быстрее в первый день после рождения. Избыточного накопления препарата в первую неделю применения при такой схеме назначения не происходит в связи с быстрым увеличением клиренса.

Пожилые

У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше фармакокинетика линезолида существенно не изменяется.

Женщины

У женщин объем распределения линезолида несколько ниже, чем у мужчин; у них также на 20% снижен средний клиренс при расчете на массу тела. Концентрация линезолида в плазме крови у женщин выше, чем у мужчин, что может отчасти объясняться различиями массы тела. Однако, поскольку период полувыведения линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, нет повода ожидать повышения концентрации линезолида в крови женщин выше переносимого уровня, так что коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):

- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), в том числе случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы);
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая

метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);

- осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;

- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium,* в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.

Одновременный прием 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, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ1 рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

С осторожностью

Пациенты с почечной недостаточностью

Вследствие неизученной клинической значимости двух первичных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид должен использоваться с осторожностью, и только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Также нет данных по применению линезолида у пациентов, находящихся на амбулаторном перитонеальном диализе или других альтернативных методах лечения почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные, рекомендующие использовать линезолид у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Линезолид должен использоваться с осторожностью у пациентов с

системными инфекциями, представляющими риск для жизни, такими как инфекции, связанные с венозными катетерами в отделениях интенсивной терапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата Инфилинез® при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком кормящих женщин, поэтому следует прекратить грудное вскармливание при назначении препарата матери в период лактации.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутривенного инфузионного введения.

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

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, так как биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%.

Взрослые и дети (12 лет и старше)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Рекомендуемая длительность лечения
- *внебольничная пневмония*, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) - *госпитальная пневмония*, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы) - *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 внутривенно каждые 12 часов	10-14 дней
- *инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину Enterococcus faecium,* в том числе, сопровождающиеся бактериемией	600 мг внутривенно каждые 12 часов	14-28 дней

Дети (возраст менее 12 лет и новорожденные*)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Рекомендуемая длительность лечения
- *внебольничная пневмония*, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы); - *госпитальная пневмония*, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae (*включая полирезистентные штаммы); - *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*;	10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов	10-14 дней
- *инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину Enterococcus faecium,* в том числе, сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов	14-28 дней

* У недоношенных новорожденных в возрасте менее 7 дней (беременность менее 34 недель) системный клиренс линезолида ниже, а значения AUC выше, чем у большинства новорожденных и детей. К 7-му дню после рождения клиренс линезолида и значения AUC у недоношенных новорожденных приближается к таковым у доношенных новорожденных и детей.

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-х часов, препарат следует вводить после окончания процедуры гемодиализа.

Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Проведение инфузионной терапии

Удалите защитный алюминиевый пакет непосредственно перед проведением инфузии, в течение примерно 1 минуты сжимайте инфузионный пакет, чтобы убедиться в отсутствии повреждений. Если пакет протекает, то раствор не стерилен. После вскрытия содержимое пакета следует использовать немедленно.

Продолжительность инфузии должна составлять 30-120 минут.

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

Запрещается добавлять другие препараты к раствору для инфузий. Если необходимо вводить линезолид с другими препаратами, то все лекарственные средства следует назначать по отдельности, в соответствии с рекомендуемыми дозами и путями введения.

Несовместим со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазин, диазепам, фенитоин, эритромицина лактобионат, ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол), цефтриаксон.

Побочное действие

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной Организации Здравоохранения): очень часто (> 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 том числе кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции; нечасто – вагинит; редко – колит, вызванный применением антибиотиков (в том числе 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 (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 нарушения состояния языка; редко – поверхностное изменение окраски эмали зубов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто – изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности «печёночных» 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, боль в месте инъекции.

Лабораторные показатели

Часто – повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или 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 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.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Установлено, что изоферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома Р450 (1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1, 3А4). Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при применении линезолида. При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетические характеристики варфарина не меняются. Такие препараты, как варфарин и фенитоин, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9, можно применять одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое

усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилропаноламина. В связи с этим рекомендуется снижать начальные дозы следующих групп препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, допамин) и, в дальнейшем, осуществлять подбор дозы титрованием.

В исследованиях I, II и III фазы не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Однако, было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

При одновременном применении с азтреонамом и гентамицином изменения фармакокинетики линезолида не отмечалось.

Рифампицин вызывал снижение C_{max} и AUC линезолида в среднем на 21% и 32%, соответственно.

Особые указания

В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями 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, был грамположительный возбудитель инфекции на начальном этапе. Показатель смертности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами, но оказался значительно выше в группе линезолида, когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе. Наибольший дисбаланс был отмечен во время лечения и в течение 7 дней после окончания антибиотикотерапии. В ходе исследования у многих пациентов группы линезолида выявлялись грамотрицательные микроорганизмы, и пациенты 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 микроорганизмами, 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, независимо от применения 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, пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов, получающих линезолид более 2-х недель. Линезолид у таких пациентов применяется только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг уровня 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 дольше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном 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*, 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-х 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 применения 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 (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 приёма серотонинергического средства может наблюдаться синдром «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 тирамин (таких 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 суперинфекции, 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 при этих состояниях ограничен.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время лечения линезолидом не рекомендуется заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 2 мг/мл.

По 300 мл (600 мг линезолида) в пакетах инфузионных одноразовых из полипропилена, каждый пакет упакован в защитный пакет из ламинированной фольги (ПЭТ/Ал/ПЭ). По 1, 2, 5, 10 или 25 пакетов с равным количеством инструкций по применению помещают в

пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Производитель

Гланд Фарма Лимитед, Индия

Gland Pharma Limited, India

Sy.No. 143-148, 150 & 151, Near Gandimaisamma Cross Roads, D.P.Pally, Dundigal Post, Dundigal - Gandimaisamma Mandal, Medchal – Malkajgiri District, Hyderabad – 500043, Telangana, India.

Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39, факс: +7 (495) 795-39-08



Директор Представительства Е.Ю. Пышакова