МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003392-281215
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Линезолид-Акри®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Линезолид-Акри®

Международное непатентованное название: линезолид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: линезолид – 600,00 мг;

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия – 25,20 мг, целлюлоза микрокристаллическая PH 101 – 24,00 мг, повидон К30 – 15,20 мг, натрия дигидроцитрат в порошке F0100 – 47,54 мг, целлюлоза микрокристаллическая PH 102 – 129,66 мг, магния стеарат – 8,40 мг;

Состав оболочки: Сепифилм® 752 белый [гипромеллоза (40%) – 6,80 мг, целлюлоза микрокристаллическая (32%) – 5,44 мг, макрогола 40 стеарат (8%) – 1,36 мг, титана диоксид (Е171) (20%) – 3,40 мг] – 17,00 мг.

Описание

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета. На изломе таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу

противомикробных средств, оксазолидинонам, активных *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Механизм действия обусловлен селективным ингибированием синтеза белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами линезолид предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Активен *in vitro* и *in vivo* в отношении грамположительных аэробов: *Enterococcus faecium* (включая штаммы, резистентные к ванкомицину), *Staphylococcus aureus* (включая метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes.*

Активен *in vitro* в отношении грамположительных аэробов: *Enterococcus faecalis* (включая штаммы, резистентные к ванкомицину), *Enterococcus faecium* (штаммы, чувствительные к ванкомицину), *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus spp.* группы *viridans;* грамотрицательных аэробов: *Pasteurella multocida.*

Резистентные к линезолиду микроорганизмы: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria spp., Enterobacteriaceae spp., Pseudomonas spp.*

Не отмечено перекрестной резистентности между линезолидом и противомикробными средствами следующих классов: аминогликозиды, бета-лактамы, антагонисты фолиевой кислоты, гликопептиды, линкозамиды, хинолоны, рифамицины, стрептограмины, тетрациклины и хлорамфеникол, из-за отличия механизмов действия линезолида и препаратов указанных классов. 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 1×10^{-9}-1×10^{-11}.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация линезолида в плазме крови (C_{max}) – 21,2 мг/л, средний период времени достижения максимальной концентрации линезолида в крови (TC_{max}) – 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100%. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови

достигается на второй день приема.

Распределение

Объем распределения линезолида при достижении равновесной концентрации у здорового взрослого человека составляет в среднем 40-50 л. 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 значимых 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.

Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксиуксусной кислоты (10%) и в неизмененном виде (30-35%). Через кишечник выводится в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3%).

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью. После однократного приема 600 мг линезолида пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7-8 раз. Однако увеличения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») исходного препарата не наблюдалось. 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, с почечной недостаточностью легкой или средней степени.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени (класс А и В по

классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метаболизма при печеночной недостаточности.

Дети. У детей (12 лет и старше) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. При назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 ч его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

Пожилые пациенты. 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. Период полувыведения линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):

– 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*;

– неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;

– инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecium*, в

том числе сопровождающиеся бактериемией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду или другим компонентам препарата. Детский возраст младше 12 лет (ввиду невозможности адекватного подбора дозы). Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема указанных препаратов.

При отсутствии мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин).

При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует назначать линезолид лицам с карциноидным синдромом и/или пациентам, получающим следующие препараты: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT_1-рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

С осторожностью .

Печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (если предполагаемая польза превышает потенциальный риск). Системные инфекции, представляющие риск для жизни, такие 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. Применение препарата Линезолид-Акри® при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При необходимости назначения препарата Линезолид-Акри® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи.

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

Внебольничная пневмония, вызванная Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы)

Взрослые и дети (12 лет и старше): по 600 мг каждые 12 ч. Рекомендуемая продолжительность лечения – 10-14 дней.

Госпитальная пневмония, вызванная Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)

Взрослые и дети (12 лет и старше): 600 мг каждые 12 ч. Рекомендуемая продолжительность лечения – 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

Взрослые и дети (12 лет и старше): 600 мг каждые 12 ч. Рекомендуемая продолжительность лечения – 10-14 дней.

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные Staphylococcus aureus (только метициллинчувствительные штаммы) или Streptococcus pyogenes

Взрослые и дети старше 12 лет: 600 мг каждые 12 ч. Рекомендуемая продолжительность лечения – 10-14 дней.

Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину Enterococcus faecium, в том числе сопровождающиеся бактериемией

Взрослые и дети (12 лет и старше): 600 мг каждые 12 ч. Рекомендуемая продолжительность лечения – 14-28 дней.

Пациенты пожилого возраста: коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30% линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 ч, линезолид следует принимать после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 10 %); часто (≥ 1 %, < 10 %); нечасто (≥ 0,1 %, < 1 %); редко (≥ 0,01 %, < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %), включая единичные случаи. Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются головная боль, диарея и тошнота.

Взрослые пациенты

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота, запор, боли в животе (в том числе спастические), метеоризм, кандидоз слизистой оболочки полости рта; нечасто – изменение окрашивания языка.

Лабораторные показатели: часто – тромбоцитопения; нечасто – повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотранофераза (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина), повышение концентрации пролактина.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, судороги; нечасто – извращение вкуса.

Со стороны центральной нервной системы: часто – бессонница.

Со стороны мочеполовой системы: часто – вагинальный кандидоз.

Со стороны кожных покровов: часто – сыпь.

Прочие: часто – лихорадка, нечасто – оппортунистическая грибковая инфекция.

Также были отмечены повышение артериального давления, диспепсия, зуд.

Дети (12 лет и старше)

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота, боли в животе (локальные и генерализованные), жидкий стул.

Лабораторные показатели: нечасто – эозинофилия, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности АЛТ, липазы, концентрации креатинина.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, вертиго.

Со стороны кожных покровов: часто – сыпь, нечасто – зуд.

Со стороны дыхательной системы: часто – инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, кашель.

Прочие: часто – лихорадка, боль неуточненной локализации.

Постмаркетинговые данные (частота неизвестна)

Лабораторные показатели: обратимая миелосупрессия (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, панцитопения).

Со стороны органов чувств: случаи нейропатии зрительного нерва, иногда приводящей к потере зрения.

Аллергические реакции: анафилаксия.

Со стороны кожных покровов: сыпь, ангионевротический отек, буллезные поражения кожи, подобные синдрому Стивенса-Джонсона.

Со стороны обмена веществ: лактоацидоз.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, судороги.

Со стороны пищеварительной системы: изменение окраски эмали зубов.

Прочие: озноб, утомляемость, серотониновый синдром.

Передозировка

О случаях передозировки линезолида не сообщалось.

Рекомендуется симптоматическое лечение (в том числе необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). Около 30% дозы выводится в течение 3 ч при гемодиализе.

Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором МАО, поэтому у некоторых пациентов может вызвать умеренное обратимое усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилпропаноламина. При совместном применении рекомендуется снижать начальные дозы адреномиметиков (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), агонистов дофаминовых рецепторов (например, дофамин) и в дальнейшем осуществлять титрование дозы.

Не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Однако имеется несколько сообщений о

развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серототонина.

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

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 терапии. В связи с этим во время лечения необходимо проводить мониторинг показателей 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 функциональные 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. 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 пациентов с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов, необходимо тщательное

медицинское наблюдение в течение 2 месяцев.

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.

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 концентрации гидрокарбонат анионов, требуют тщательного наблюдения 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 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время лечения препаратом Линезолид-Акри® не рекомендуется управлять транспортными средствами, механизмами или заниматься деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг.

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПХТФЭ.

1, 2, 3, 5 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Руководитель отдела регистрации 

Скрынникова Е.В.