МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003392- 150318
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Линезолид-Акри®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 150318 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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,	**Противопоказания** Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата. 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 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 состояние

Старая редакция	Новая редакция
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.	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-HT_1-рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон. Детский возраст младше 12 лет (ввиду невозможности адекватного подбора дозы).
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	**Побочное действие** Частота развития побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно классификации Всемирной организации здравоохранения: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100 - < 1/10); нечасто (> 1/1000 - < 1/100); редко (> 1/10000 - < 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 –	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, гипестезия, парестезия; 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*

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 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

Старая редакция	Новая редакция
	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, тербующей переливания 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	**Особые указания** В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями было

Старая редакция	Новая редакция
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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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	применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору. У некоторых пациентов, получающих 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 серотонинэргического средства могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены». Сообщалось о случаях обратимого	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 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

Старая редакция	Новая редакция
поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.	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 пациентов 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 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 (периферическая или зрительного нерва), могут возникнуть в результате этого торможения; эти эффекты являются более распространенными, когда препарат используется больше, чем 28 дней.

Старая редакция	Новая редакция
	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

Старая редакция	Новая редакция
	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 (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 суперинфекции на фоне приема линезолида следует принимать соответствующие меры медицинского характера. Клинические исследования. Безопасность и эффективность

Старая редакция	Новая редакция
	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.

Представитель компании



Е.В. Максимова