МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Линезолид-Виал

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Линезолид-Виал

Международное непатентованное или группировочное наименование: линезолид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

на 1 таблетку:

Ядро:

Действующее вещество: линезолид – 600,00 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 136,80 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 110,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 16,80 мг, кроскармеллоза натрия – 11,00 мг, магния стеарат – 8,80 мг, тальк – 8,52 мг, кремния диоксид коллоидный – 7,00 мг, метилпарагидроксибензоат – 0,90 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,18 мг;

Оболочка:

Пленочное покрытие Color Coat FH4S-H, цвет белый (гипромеллоза 15 сП - 9,45 мг, дибутилсебакат - 2,65 мг, гипромеллоза 5 сП – 1,89 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,14 мг, титана диоксид – 2,14 мг, тальк – 2,73 мг) - 20,00 мг.

Описание: двояковыпуклые таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне; на поперечном разрезе видно ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

137616

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. Линезолид селективно подавляет синтез белка в бактериях посредством связывания с бактериальными рибосомами и предотвращения образование функционального инициирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Чувствительность

Активен in vitro и in vivo в отношении:

Грамположительных аэробов: *Enterococcus faecium* (включая штаммы, резистентные к ванкомицину), *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные 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 метициллин-резистентные штаммы); *Staphylococcus haemolyticus, Streptococcus spp.* группы *viridian.*

Грамотрицательных аэробов - *Pasteurella multocida.*

Другие микроорганизмы - *Mycobacterium tuberculosis.*

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, 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 рибонуклеиновой кислоты (РНК) и происходит с частотой менее $1x10^{-9} – 1x10^{-11}$.

Фармакокинетика

Всасывание

37616

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация (C_{max}) линезолида в плазме крови при применении в дозе 600 мг каждые 12 ч составляет 21,2 мг/л; средний период времени до достижения максимальной концентрации линезолида в плазме крови (TC_{max}) – 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100%. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в плазме крови достигается на 2 день приема.

Распределение

Объем распределения (Vd) 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 плазме крови.

Метаболизм

Установлено, что изоферменты системы цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов системы 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. Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксиуксусной кислоты (10%) и в неизмененном виде (30-35%). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3%). Линезолид в неизмененном виде практически не выводится кишечником. 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 в плазме крови двух его основных метаболитов возрастает в 7-8 раз. Однако увеличения площади под кривой

«концентрация-время» (AUC) линезолида не наблюдается. Несмотря на то, что при гемодиализе выводится некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови после приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа остается существенно выше концентрации в плазме крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (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 и подростки

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

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 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 плазме 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), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы);

137616

- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-чувствительные 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;*
- неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium,* в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

В составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.
- Одновременный приём линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы (МАО) А и В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приёма таких 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, допамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT_1 рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.
- Детский возраст до 12 лет (ввиду невозможности адекватного подбора дозы).
- Детский возраст до 18 лет по показанию: туберкулез легких, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

С осторожностью

Пациенты с почечной недостаточностью

137616

Вследствие неизученной клинической значимости двух первичных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид должен применяться с осторожностью у таких пациентов, и только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные, рекомендующие применять 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. Применение линезолида при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли линезолид в грудное молоко. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат можно принимать как во время еды, так и между приёмами пищи. Пациентов, которым в начале терапии линезолид назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму линезолида 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.

Взрослые и дети старше 12 лет:

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность
- Внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только		

137616

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*; - Неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*.	600 мг внутрь каждые 12 ч	10-14 дней
Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium,* в том числе, сопровождающиеся бактериемией - 14-28 дней.	600 мг внутрь каждые 12 ч	14-28 дней
Взрослые: при туберкулезе легких, вызванном штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью	600 мг внутрь 1 раз в сутки	В интенсивной фазе 24 недели

Пациенты пожилого возраста: коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени: коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек: коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30% линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нём.

37616

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 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 сердца: *нечасто* – аритмия (тахикардия), транзиторная ишемическая атака.

Нарушения со стороны сосудов: *часто* – повышение артериального давления; *нечасто* – 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,

137616

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 в 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, утомляемость, жажда.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: *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.

*См. раздел «Особые указания»

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,

137616

получающих линезолид менее 28 дней (3/33), и 15% (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях с участием более 500 пациентов детского возраста (с рождения до 17 лет), не указывают, что профиль безопасности линезолида для детей отличается от профиля безопасности для взрослых.

В ходе проведения многоцентрового, проспективного, рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и переносимости режима химиотерапии, включающего препарат линезолид, у пациентов с туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis,* были выявлены нежелательные реакции:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *частота неизвестна* – анемия, эозинофилия.

Нарушения со стороны нервной системы: *частота неизвестна* – головная боль, судороги, тремор рук, чувство онемения в конечностях, невралгия тройничного нерва, генерализованный судорожный припадок, потеря сознания.

Нарушения психики: *частота неизвестна* – бессонница, пароксизмальное тревожное расстройство, плаксивость, тревога, расстройство эмоций и поведения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: *частота неизвестна* – артралгия, боль в сухожилиях.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: *частота неизвестна* – снижение слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны эндокринной системы: *частота неизвестна* – гипотериоз, повышение уровня ТТГ.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *частота неизвестна* – кашель с мокротой, катаральный ринофарингит.

Нарушения со стороны сердца: *частота неизвестна* – синусовая аритмия, наджелудочковая экстрасистолия, снижение сегмента ST на электрокардиограмме.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *частота неизвестна* – боль в эпигастрии, диспепсические явления, тошнота, рвота, эрозивный гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *частота неизвестна* – повышение активности ферментов печени, гепатотоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *частота неизвестна* – зуд кожных покровов, медикаментозное акне.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей: *частота неизвестна* – гиперурикемия, нефротоксичность.

137616

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: *частота неизвестна* – галакторея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *частота неизвестна* - отвращение к пище, потеря аппетита, фебрильная температура, покраснение по ходу подкожных вен.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: *частота неизвестна* – снижение концентрации калия в плазме крови.

Передозировка

О случаях передозировки линезолида не сообщалось.

Лечение: рекомендуется симптоматическая терапия (в том числе необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). Нет данных относительно ускорения выведения линезолида при перитонеальном диализе или гемоперфузии. Примерно 30% линезолида выводится в течение 3 ч при гемодиализе.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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).

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, дофамин) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

В исследованиях 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 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 летальность, был грамположительный возбудитель инфекции на начальном этапе. Показатель летальности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами (отношение шансов 0,96; 95% доверительный интервал: 0,58-1,59), но был значительно выше (p=0.0162) в группе линезолида, когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе (отношение шансов 2,48; 95% доверительный интервал: 1.38-4.46). 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 микроорганизмами, только, если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел «Показания к применению»). В этих случаях показано одновременное 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 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 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,

137616

рекомендуется, чтобы анализ крови (в том числе, определение уровня 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 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 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 (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 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.

137616

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 (по всем показаниям, за исключением туберкулеза легких).

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время лечения линезолидом 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 ПВХ/ алюминиевая фольга; по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

По 50 таблеток в контейнер полимерный с навинчиваемой крышкой; по одному контейнеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

ООО «ВИАЛ»

Юридический адрес:

109316, Россия, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5, стр. 1

Производитель:

Протекх Биосистемс Пвт., Лтд., Индия

Бхагванпур Рурки, округ Харидвар, Уттаракханд, Индия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «ВИАЛ»

109316, Россия, г. Москва, Остаповский проезд, дом 5, строение 1

Тел./факс: (495) 725-58-17

Генеральный директор
ООО «ВИАЛ» Алейников В.А.

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9