

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### Линезолид-Эдвансд

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Линезолид-Эдвансд

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** линезолид

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

#### **Состав:**

1 мл раствора для инфузий содержит:

*действующее вещество:* линезолид 2,00 мг;

*вспомогательные вещества:* декстрозы моногидрат 55,26 мг, лимонная кислота 0,83 мг, натрия цитрат дигидрат 1,90 мг, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 4,00-5,00, вода для инъекций до 1,00 мл.

#### **Описание:**

Прозрачная жидкость от бесцветного до желтого с коричневатым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства.

**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. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

##### Чувствительность

Препарат активен *in vitro* и *in vivo* в отношении следующих микроорганизмов:

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* в отношении следующих микроорганизмов: 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 по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее  $1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-11}$ .

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

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. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день введения препарата.

#### *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 P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов - гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоксиксусной 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 выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоэтоксиксусной кислоты (10 %) и в неизмененном виде (30-35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксиксусной кислоты (3 %).

В неизменённом виде линезолид практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

### Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

#### Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приёма 600 мг препарата пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7-8 раз. Однако увеличения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 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 у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (классы 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 отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 ч концентрация препарата 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 день.

У новорожденных системный клиренс линезолида быстро нарастает в течение первой недели жизни (из расчета на кг массы тела). Таким образом, при назначении в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч максимальная экспозиция линезолида будет достигаться у ребенка первых суток жизни быстрее в первый день после рождения. Однако избыточного накопления препарата в первую неделю приема при такой же схеме назначения все равно не произойдет 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 препарата несколько ниже, чем у мужчин; у них также на 20 % снижен средний клиренс при расчете на массу тела. Концентрация препарата 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 препарата в крови женщин выше переносимого значения, так что коррекция 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);
- 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*;

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

При определении, является ли Линезолид-Эдвансд подходящим лечением, следует принимать во внимание результаты микробиологических исследований или информацию о распространенности резистентности к антибактериальным препаратам среди грамположительных бактерий.

Линезолид не активен против инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами. При подозрении или подтверждении грамотрицательных патогенов должна быть начата специфическая терапия против грамотрицательных микроорганизмов.

### **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 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 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-HT<sub>1</sub> рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

### **С осторожностью**

Одновременное применение с бупренорфином (отдельно или в комбинации с налоксоном) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Вследствие неизученной клинической значимости двух первичных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью линезолид должен использоваться с осторожностью у таких пациентов, 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, recommending использовать линезолид у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

#### *Пациенты с системными инфекциями*

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**

#### *Беременность*

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

#### *Период грудного вскармливания*

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**

Линезолид следует применять только в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, таким как микробиолог или специалист по инфекционным заболеваниям. Препарат назначается в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30-120 минут.

Линезолид для инъекций фармацевтически несовместим со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазин, диазепам, фенитоин, эритромицина лактобионат, котримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), цефтриаксон.

#### Совместимые растворы для инфузий:

- 5 % раствор декстрозы для инъекций;
- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций;
- Раствор Рингера лактат для инъекций.

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т.к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Взрослые и дети (12 лет и старше)

| Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Разовая доза           | Рекомендуемая продолжительность лечения |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|
| - внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы);<br>- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);<br>- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i> ; | 600 мг в/в каждые 12 ч | 10-14 дней                              |
| - инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе, сопровождающиеся бактериемией.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 600 мг в/в каждые 12 ч | 14-28 дней                              |

Дети (новорожденные\* и дети до 11 лет включительно)

| Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Разовая доза            | Рекомендуемая продолжительность лечения |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| - внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы);<br>- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);<br>- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i> ; | 10 мг/кг в/в каждые 8 ч | 10-14 дней                              |
| - инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе, сопровождающиеся бактериемией.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10 мг/кг в/в каждые 8 ч | 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 дню после рождения клиренс линезолида и значения AUC у недоношенных новорожденных приближается к таковым у доношенных новорожденных и детей.

*Пожилые пациенты:* 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 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

*Пациенты с печеночной недостаточностью:* коррекции дозы не требуется.

Только для однократного применения. Извлеките бутылку из пачки непосредственно перед применением препарата, затем проверьте на наличие незначительных протечек. В случае протечек не используйте бутылку, поскольку стерильность может быть нарушена. Необходимо выполнить визуальную проверку раствора перед применением, следует использовать только прозрачные растворы без механических включений. Не используйте бутылки в последовательных соединениях. Не подсоединяйте повторно частично использованные бутылки. Запрещается последовательно соединять инфузионные бутылки и 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. Аналогичным образом, если один и тот же внутривенный катетер используют для последовательной инфузии различных препаратов, то перед введением линезолида и после него катетер следует промыть совместимым раствором для инфузий. С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод вскрытия предупреждает риск микробиологического загрязнения, препарат следует использовать немедленно. Если он не был немедленно использован, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь.

#### *Утилизация*

Нет особых требований к утилизации.

### **Побочное действие**

#### Резюме профиля безопасности

Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль, тошнота, рвота.

#### Резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

| Системно-<br>органный<br>класс | Часто<br>( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ ) | Нечасто<br>( $\geq 1/1\ 000$ , но $< 1/100$ ) | Редко | Очень<br>редко ( $< 1/10000$ ) | Частота<br>неизвестна<br>(на |
|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|--------------------------------|------------------------------|
|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|--------------------------------|------------------------------|

|                                                                    |                                                                                                 |                                                               | но <<br>1/1000)<br>(≥ 1/10000, основании                                                                |  | имеющихс<br>я данных<br>оценить<br>невозможн<br>о) |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|
| Инфекции<br>и инвазии                                              | кандидоз (в т.ч.<br>кандидоз полости<br>рта, вагинальный<br>кандидоз),<br>грибковые<br>инфекции | вагинит                                                       | колит,<br>вызванный<br>применени<br>ем<br>антибиотик<br>ов (в т.ч.<br>псевдомем<br>бранозный<br>колит)* |  |                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>крови и<br>лимфатиче<br>ской<br>системы | тромбоцитопения*,<br>анемия*                                                                    | панцитопения*,<br>лейкопения*,<br>нейтропения,<br>эозинофилия | сидероблас<br>тная<br>анемия*                                                                           |  | миелосупр<br>ессия*                                |
| Нарушения<br>со стороны<br>иммунной<br>системы                     |                                                                                                 |                                                               | анафилак<br>сия*                                                                                        |  |                                                    |
| Нарушения<br>метаболиз<br>ма и<br>питания                          |                                                                                                 | гипонатриемия                                                 | лактоацидо<br>з*                                                                                        |  |                                                    |
| Психическ<br>ие<br>нарушения                                       | бессонница                                                                                      |                                                               |                                                                                                         |  |                                                    |
| Нарушения<br>со стороны                                            | головная боль,<br>головокружение                                                                | судороги*,<br>периферическая<br>нейропатия*,                  |                                                                                                         |  | серотонин<br>овый<br>синдром                       |

|                                               |                                                                                            |                                                                                                                      |                                      |  |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| нервной системы                               |                                                                                            | изменение вкусовых ощущений, гипостезия, парестезия                                                                  |                                      |  |                                                                                                   |
| Нарушения со стороны органа зрения            |                                                                                            | нейропатия зрительного нерва*, затуманенное зрение*                                                                  | появление дефектов полей зрения*     |  | неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение остроты зрения*, изменение цветового зрения* |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта |                                                                                            | звон в ушах                                                                                                          |                                      |  |                                                                                                   |
| Нарушения со стороны сердца                   |                                                                                            | аритмия (тахикардия)                                                                                                 |                                      |  |                                                                                                   |
| Нарушения со стороны сосудов                  | повышение артериального давления                                                           | транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит                                                                 |                                      |  |                                                                                                   |
| Желудочно-кишечные нарушения                  | рвота, диарея, тошнота, локализованная или генерализованная боль в области живота, включая | спазмы в животе <sup>#</sup> , вздутие живота, изменение цвета языка*, панкреатит, гастрит, сухость во рту, глоссит, | поверхностное изменение цвета зубов* |  |                                                                                                   |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |                                                                                                                |  |  |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|                                                    | спазмы в животе, запор, диспепсия                                                                                                                                                              | жидкий стул, стоматит, прочие нарушения состояния языка                                                                               |                                                                                                                |  |  |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности «печеночных» ферментов (в т.ч. аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)) | повышение концентрации общего билирубина                                                                                              |                                                                                                                |  |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей       | зуд, сыпь*                                                                                                                                                                                     | буллезные поражения кожи, тяжелые кожные нежелательные реакции, ангионевротический отек*, крапивница, дерматит, повышенная потливость | васкулит при гиперчувствительности*, токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, алопеция |  |  |
| Нарушения со стороны мышечной,                     |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | рабдомиолиз* (см. раздел                                                                                       |  |  |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                          |                       |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--|--|
| скелетной<br>и<br>соединительной<br>ткани                                   |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                          | «Особые<br>указания») |  |  |
| Нарушения<br>со стороны<br>почек и<br>мочевыводящих<br>путей                | повышение<br>концентрации<br>мочевины в крови                                                                                                                                         | почечная<br>недостаточность,<br>повышение<br>концентрации<br>креатинина в<br>плазме крови,<br>полиурия                                                                   |                       |  |  |
| Нарушения<br>со стороны<br>репродуктивной<br>системы и<br>молочных<br>желез |                                                                                                                                                                                       | нарушения со<br>стороны<br>влагалища и<br>вульвы                                                                                                                         |                       |  |  |
| Общие<br>нарушения<br>и реакции в<br>месте<br>введения                      | лихорадка,<br>локализованная<br>боль                                                                                                                                                  | озноб,<br>утомляемость,<br>жажда, боль в<br>месте инъекции<br>(для раствора для<br>инфузий)                                                                              |                       |  |  |
| Лабораторные<br>и<br>инструментальные<br>данные                             | отклонение от<br>нормы показателей<br>функции печени,<br>повышение<br>количества<br>нейтрофилов,<br>эозинофилов,<br>снижение<br>гемоглобина,<br>гематокрита или<br>числа эритроцитов, | отклонение от<br>нормы<br>гематологических<br>показателей,<br>повышение<br>содержания<br>натрия или<br>кальция в плазме<br>крови, снижение<br>концентрации<br>глюкозы не |                       |  |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                |  |  |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  | повышение или<br>снижение<br>количества<br>тромбоцитов или<br>лейкоцитов,<br>повышение<br>активности<br>лактатдегидрогеназ<br>ы, креатинкиназы,<br>липазы, амилазы,<br>повышение<br>концентрации<br>глюкозы не<br>натошак, снижение<br>общего белка,<br>альбумина, натрия<br>или кальция,<br>повышение или<br>снижение калия или<br>гидрокарбонатов | натошак,<br>повышение или<br>снижение<br>хлоридов крови,<br>повышение<br>количества<br>ретикулоцитов,<br>снижение<br>количества<br>нейтрофилов |  |  |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

\* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

# Нежелательные реакции «спазмы в животе» определяются по классификации MedDRA как термин нижнего уровня, а не предпочтительный термин.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

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. При применении незарегистрированного препарата в рамках программ раннего доступа для пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, у 2,5% (33/1326) пациентов, которые получали линезолид ≤ 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 переливания крови, составило 9% среди пациентов, получающих линезолид ≤ 28 дней (3/33), и 15% (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

## Дети

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.

## **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 P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при приеме 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.

Линезолид следует с осторожностью применять одновременно с бупренорфином (отдельно или в комбинации с налоксоном), так как повышается риск развития серотонинового синдрома, представляющего потенциальную угрозу для жизни (см. раздел «Особые указания»).

## *Ингибиторы моноаминоксидазы*

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия *псевдоэфедрина* и *фенилпропаноламина*. 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 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**

#### Смертность у пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями

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, оказывающим влияние на уровень смертности, был статус грамположительной инфекции в исходный момент времени. 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. В ходе исследования в группе линезолида больше пациентов приобретали грамотрицательные микроорганизмы и впоследствии 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 одновременно дополнительное применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору.

#### Миелосупрессия

У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиваться 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 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 т.ч. 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.

#### Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

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 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.

#### Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

Сообщалось о периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва и неврите зрительного нерва, которые иногда прогрессируют до потери зрения, у пациентов, которые получали лечение линезолидом; эти сообщения имели место, в первую очередь, у пациентов, получавших лечение на протяжении периодов времени, которые были больше максимальной рекомендованной продолжительности лечения, составляющей 28 дней.

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.

#### Лактоацидоз

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.

#### Митохондриальная дисфункция

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.

#### Судороги

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.

### Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО); однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессантный эффект. Имеются очень ограниченные данные из исследований лекарственных взаимодействий и в отношении безопасности линезолида при применении у пациентов с основными заболеваниями и/или при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут подвергнуть их риску, обусловленному ингибированием МАО. Следовательно, применение линезолида не рекомендуется в этих обстоятельствах, кроме случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения и мониторинга пациента, получающего препарат (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Серотониновый синдром

Сообщалось о спонтанных случаях развития серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и опиоиды (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 применении линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.

Одновременное применение линезолида и бупренорфина (отдельно или в комбинации с налоксоном) также может привести к развитию серотонинового синдрома. Если такое совместное лечение является клинически обоснованным, следует обеспечить тщательный контроль за состоянием пациентов, особенно в начале лечения и при повышении дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Гипогликемия

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 отмены линезолида.

#### Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей тирамин (такие, как красное вино, созревший сыр, некоторые алкогольные напитки, копченое мясо, экстракты дрожжей, продукты из ферментированных соевых бобов, такие как соевый соус).

#### Суперинфекция

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 в терапии этих состояний ограничен.

#### Рабдомиолиз

Сообщалось о случаях рабдомиолиза при применении линезолида (см. раздел «Побочное действие»). Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, прием линезолида следует прекратить и начать соответствующую терапию.

#### Вспомогательные вещества

##### *Глюкоза (декстроза)*

Данный препарат содержит 50,24 мг (т. е. 2,5 г/50 мг, 5 г/100 мл, 7,5 г/150 мл, 10 г/200 мл, 12,5 г/250 мл, 15 г/300 мл, 20 г/400 мл) глюкозы, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом. Пациентам с редко встречающейся глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

### *Натрий*

Данный препарат содержит 0,45 мг (22 мг/50 мл, 45 мг/100 мл, 67 мг/150 мл, 89 мг/200 мл, 112 мг/250 мл, 134 мг/300 мл, 178 мг/400 мл) натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Во время лечения линезолидом управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, не рекомендуется. Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения.

### **Форма выпуска**

Раствор для инфузий, 2 мг/мл

По 50 мл, 100 мл, 150 мл, 200 мл, 250 мл, 300 мл или 400 мл в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, укупоренные пробками резиновыми или пробками резиновыми бромобутиловыми и обжатые алюминиевыми колпачками.

На бутылку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной, или мелованной, или писчей, или самоклеящуюся.

Каждую бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

35, 70 бутылок по 50 мл, 35 бутылок по 100 мл, 28 бутылок по 150 мл, 24, 28 бутылок по 200 мл, 24, 28 бутылок по 250 мл, 15 бутылок по 300 мл или 15 бутылок по 400 мл соответственно помещают в ящики из картона гофрированного с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, соответствующем количеству бутылок (для стационаров).

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

ООО «Эдвансд Пермь», Россия

Пермский край, Куединский р-н, п. Куеда, ул. Комсомольская, д. 58.

Контактный телефон: +7 (34262) 3-50-90

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

*О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:*

ООО «Эдвансд Фарма», Россия

308010, Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

e-mail: factory@atcl.ru