

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Линезолид Канон

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЛП - 004087 - 190117

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Линезолид Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование
линезолид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 600 мг содержит:

Активное вещество: линезолид 600 мг;

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 40 мг, кроскармеллоза натрия 38 мг, маннитол 54 мг, магния стеарат 8 мг, повидон К-30 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая 100 мг;

Пленочная оболочка: опадрай белый 26 мг, в том числе:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 8,775 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 8,775 мг, тальк 5,2 мг, титана диоксид 3,25 мг.

Описание

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик – оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

98177

Противомикробное средство, относится к классу **Соксазолидинонов**.

Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза белка в бактериях. Линезолид связывается с участком 23S на бактериальной рибосомальной РНК 50S субъединицы и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Чувствительность

Препарат активен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecium</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинрезистентные штаммы) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i>
Препарат активен <i>in vitro</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, чувствительные к ванкомицину) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая метициллинрезистентные штаммы) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> Стрептококки группы <i>viridans</i>
<u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Pasteurella multocida</i>

Резистентные к линезолиду микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae spp.

Pseudomonas spp.

Не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов между линезолидом и противомикробными препаратами других классов (аминогликазидами, бета-лактамными антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифампицинами, тетрациклинами и хлорамфениколом). Линезолид активен в отношении как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам микроорганизмов. Резистентность по отношению к линезолиду развивается очень медленно путем многостадийной мутации 23S -рибосомальной РНК. Помимо основного противомикробного действия, проявляет свойства слабого неселективного ингибитора моноаминоксидазы (МАО) типов А и В.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день приема.

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 - 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%), аминоксиксусной кислоты (10%) и в неизменном виде (30-35%). Кишечником выводится и виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоксиксусной кислоты (3%). Линезолид в неизменном 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 линезолида в дозе 600 мг пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатина <30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7-8 раз.

Однако увеличения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») исходного препарата не наблюдалось. Несмотря на то, что при гемодиализе выводилось некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови после приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные данные, 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 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 его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациентки женского пола

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 bacteremia):

- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождаемые bacteremia, 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* и *Streptococcus agalactiae*;

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

- инфекции, вызванные *Enterococcus faecalis* (штаммы, резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата;

- детский возраст до 12 лет (в виду невозможности адекватного подбора дозы;

- 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 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 5HT₁-рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

С осторожностью

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные, recommending использовать линезолид у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Линезолид должен использоваться с осторожностью у пациентов с системными инфекциями, представляющими риск для жизни, такими как инфекции, связанные с венозными катетерами в отделениях интенсивной терапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение линезолида при беременности возможно только в случаях, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком, поэтому в период терапии линезолидом, рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи. Пациентов, которым в начале терапии линезолид назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на лекарственные формы 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 (12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Рекомендуемая продолжительность лечения
-внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы);	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
-госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
-осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней

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> ;		
неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i> ;	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecalis</i> (штаммы, резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг каждые 12 ч	14-28 дней

Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется.

Пациентам с почечной недостаточностью: коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30% линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3

часов, линезолид должен применяться после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациентам с печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Частота побочных эффектов, представленных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения):

«очень часто» ($\geq 1/10$),

«часто» ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

«нечасто» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

«редко» ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

«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 и 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 приемом антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозый колит).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто - анемия; *нечасто* – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия; *редко* – панцитопения; *частота неизвестна* – миелосупрессия, сидеробластная анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна – анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто – гипонатриемия; *частота неизвестна* – лактоацидоз.

Нарушения психики

Часто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто - головная боль, извращение вкуса («металлический» привкус во рту), головокружение; *нечасто* – судороги, гипостезия, парастезия; *частота неизвестна* – серотониновый синдром, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто – затуманенное зрение; *редко* – появление дефектов полей зрения; *частота неизвестна* – нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва, потеря зрения, изменение остроты зрения, изменение цветового зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто – повышение артериального давления; *нечасто*: аритмия (тахикардия), транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбоз.

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), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)),
нечасто - повышение концентрации общего билирубина.

Нарушения со стороны кожных покровов

Часто - сыпь, зуд; *нечасто* - крапивница, дерматит, повышенная потливость; *частота неизвестна* - буллезные поражения кожи (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), ангионевротический отек, алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто - повышение концентрации мочевины крови; *нечасто* - почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто - нарушения со стороны влагалища и вульвы.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто - лихорадка, локализованная боль; *нечасто* - озноб, слабость, жажда; боль в месте инъекции (для раствора для инфузий).

Лабораторные показатели

Часто - повышение или снижение калия или гидрокарбонатов, 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, снижение содержания натрия или кальция в плазме крови; *нечасто* - повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

Следующие побочные эффекты при применении линезолида в редких случаях относились к категории серьезных: локализованная боль в области живота, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2% пациентов развилась анемия. В другом исследовании среди пациентов с опасными для жизни инфекциями, у 2,5% (33/1326) пациентов, которые получали линезолид меньше 28 дней, развилась анемия, в то время как при применении линезолида больше 28 дней, анемия развивалась у 12,3% (53/430) пациентов.

Соотношение случаев развития анемии, требующей переливание крови, составило 9% среди пациентов, получающих линезолид менее 28 дней (3/33), и 15% (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Побочные эффекты у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов.

Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки.

При необходимости проводят симптоматическую терапию (в т.ч. необходимо поддерживать уровень клубочковой фильтрации). Примерно 30% дозы выводится в течение 3 ч при гемодиализе. Нет данных об ускорении 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 применении линезолида. При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетические

характеристики варфарина не меняются. Такие препараты как варфарин и фенитоин, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9, можно применять одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия *псевдоэфедрина* и *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, 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 изменение 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 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 микроорганизмами, только, если нет альтернативных вариантов лечения. В этих случаях показано одновременно дополнительное применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору. У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может 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, 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 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)) проводится 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 колоноэктомия. 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 развившимися 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 антибактериальные 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 и 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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения управление транспортными средствами и занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не рекомендуются.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

Россия, 141100, Московская область г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004087 - 190117

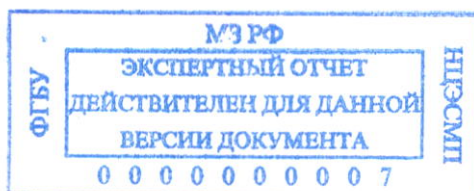
СОГЛАСОВАНО

Зам генерального директора

ЗАО «Канонфарма продакшн»



В.М. Кокеладзе



98177