

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного препарата

**Амизолид**  
**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 300 мг**  
**АО «Фармасинтез», Россия**

**Регистрационный номер:** ЛП-003984 от 29.11.2016

**Торговое наименование:** Амизолид

**Международное непатентованное наименование:** Линезолид

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

*Действующее вещество:*

Линезолид - 300,0 мг.

*Вспомогательные вещества:*

Ядро: бетадекс (бета-циклодекстрин) - 15,0 мг; коповидон - 9,0 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный - 75,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) - 1,5 мг; натрия стеарилфумарат - 4,5 мг; магния карбонат - 4,5 мг.

Готовая водорастворимая пленочная оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 7,79 мг; краситель железа оксид желтый - 0,45 мг; краситель железа оксид красный - 0,15 мг; макрогол 6000 - 1,50 мг; тальк - 0,24 мг; титана диоксид - 0,37 мг.

**Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до темно-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антибиотик-оксазолидинон.

**Код АТХ:** J01XX08.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. 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*.

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*.

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, рифамицинов, стрептограмминов, 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*

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Абсолютная биодоступность составляет около 100 %.

## Распределение

Равновесная концентрация (C<sub>ss</sub>) линезолида в крови достигается на 2-3 день применения. Быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. 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 - гидроксипропилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоксислоты (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 гидроксипропилглицина (40 %), аминоксислоты (10 %) и в неизменном виде (30 – 35 %). Кишечником выводится в виде гидроксипропилглицина (6 %) и аминоксислоты (3 %).

В неизменном виде линезолид практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

## Фармакокинетика в отдельных группах больных

### 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 возрастала в 7-8 раз. Однако увеличения значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) исходного препарата не отмечалось. 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 плазме 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.

### Подростки (12-17 лет)

У подростков фармакокинетика линезолида не отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении препарата каждые 12 ч концентрация линезолида в плазме крови будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

### 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 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 крови женщин выше переносимого значения, 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);
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные *Enterococcus faecium* (штаммы резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.
- Одновременный приём линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение 2 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-НТ1 рецепторов (триптаны), меперидин или бупирон.
- Детский возраст до 12 лет (для данной формы выпуска).

### 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, рекомендующие 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

#### Беременность

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

#### Грудное вскармливание

Линезолид проникает в грудное молоко кормящих женщин, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

### 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 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.

#### Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и подростков (12 - 17 лет)

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 метициллинчувствительные штаммы);	600 мг внутрь 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 внутрь каждые 12 ч	10-14 дней
- 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 внутрь каждые 12 ч	10-14 дней
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i> ;	600 мг внутрь каждые 12 ч	10-14 дней

- инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг каждые 12 ч	14-28 дней
--	-----------------------	------------

Максимальная доза для взрослых и подростков (12 - 17 лет) - 1,2 г/сут.

Коррекции дозы для пожилых пациентов не требуется.

Пациентам с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат следует вводить после окончания процедуры гемодиализа.

Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

#### **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, парестезия; частота неизвестна - серотониновый синдром, периферическая нейропатия.

**Нарушения со стороны органа зрения:** нечасто - затуманенное зрение; редко - появление дефектов полей зрения; частота неизвестна - нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва, потеря зрения, изменение остроты зрения, изменение цветового зрения.

**Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:** нечасто - звон в ушах.

**Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто - повышение артериального давления; нечасто - аритмия (тахикардия), транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто - диарея, тошнота, рвота, локализованная или диффузная боль в области живота, запор, диспепсия; нечасто - панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, изменение окраски слизистой оболочки языка и прочие нарушения состояния языка; редко - поверхностное изменение окраски эмали зубов.

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто - изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (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 крови; нечасто - почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия.

**Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:** нечасто - нарушения со стороны влагалища и вульвы.

**Общие расстройства и нарушения в месте введения:** часто - лихорадка, локализованная боль; нечасто - озноб, слабость, жажда.

**Лабораторные показатели:** часто - повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, липазы, амилазы, повышение концентрации глюкозы не натощак, снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или снижение калия или гидрокарбонатов; нечасто - повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

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

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

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

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

#### **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**

#### *Препараты, метаболизирующиеся посредством системы цитохрома P450*

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.

#### *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, допамин) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

В исследованиях не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинэргическими препаратами. Однако было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

При одновременном применении с *гентамицином* и *азтреонамом* 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 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 в ходе исследования обнаруживались грамотрицательные микроорганизмы, и пациенты погибали от инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами или полимикробных инфекций. Таким образом, в случае осложненных инфекций кожи и мягких тканей у пациентов с известной или возможной ко-инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, линезолид следует использовать только при отсутствии 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. Также повышен риск развития данного состояния у пожилых пациентов. 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 содержание гемоглобина 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 может применяться 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, за исключением случаев, когда продолжение лечения признано абсолютно необходимым. В этом случае требуется проводить интенсивный мониторинг показателей крови и соответствующее лечение. Кроме того, 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 дольше максимально рекомендованной продолжительности лечения - 28 дней. Таким пациентам чаще требовалось переливание крови.

Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. Большинство пациентов после отмены линезолида полностью или частично выздоравливали в результате специфического лечения анемии или без лечения.

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 колэктомия. 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 получают в настоящее время или недавно получали терапию антимикобактериальными препаратами для лечения туберкулеза.

Сообщалось о развитии лактоацидоза в связи с применением линезолида. 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. В результате этого угнетения могут наблюдаться такие побочные эффекты, как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая или зрительного нерва). Эти эффекты наблюдаются чаще, когда препарат используется дольше, 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 (таких 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**

Во время лечения линезолидом управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, и деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций, не рекомендуется в связи с возможностью развития головокружения или симптомов нарушения зрения.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг.

#### *Первичная упаковка.*

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

По 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 или 100 таблеток в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

#### *Вторичная упаковка.*

По 1, 2, 3, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

*Юридический адрес:* 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

*Адрес производственной площадки:* г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО «Фармасинтез», Россия, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел.: 8-800-100-1550, [www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)