

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Линезолид

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Линезолид

Международное непатентованное название: Линезолид

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на 1 мл:

Наименование компонента	Количество
<i>Активное вещество:</i> Линезолид	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">МИНЗДРАВ РОССИИ ЛП - 003229 - 290915 СОГЛАСОВАНО</div> - 2,0 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i> Декстроза моногидрат (соответствует 50,0 мг декстрозы)	
Лимонная кислота	- 0,75 мг
Натрия цитрата дигидрат	- 1,8 мг
Вода для инъекций	- до 1 мл

Описание

Прозрачный бесцветный или с коричневатым оттенком раствор.

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, амингликозидов,

бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-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 аминоэтоксикусусной 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 %), аминоэтоксуксусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30 – 35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксуксусной кислоты (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 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 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 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*;
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

Если возбудители инфекции включают грамотрицательные микроорганизмы, клинически показано назначение комбинированной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.

Одновременное применение линезолида с ингибиторами моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид) в течение 14 дней до начала или после окончания терапии линезолидом.

При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид:

- пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией,

феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярными расстройствами, шизоаффективными расстройствами 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-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность, миелосупрессивные состояния, нарушения зрения, ишемические поражения органов и тканей, пролежни, диабетическая стопа, гангрена, печеночная недостаточность, наличие судорог в анамнезе. Линезолид применяют 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 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 предназначен для внутривенного введения. Продолжительность инфузии составляет 30 – 120 минут. Режим дозирования и продолжительность лечения зависят от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от

клинической эффективности.

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей (12 лет и старше)

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 в/в 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 в/в 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 в/в каждые 12 ч	10-14 дней
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе, сопровождающиеся	600 мг в/в каждые 12 ч	14-28 дней

бактериемией.		
---------------	--	--

Рекомендуемый режим дозирования для детей (новорожденные* и детей младше 12 лет)

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);	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней
- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	10 мг/кг в/в каждые 8 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> ;	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней
- инфекции, резистентные к	10 мг/кг в/в	14-28 дней

ванкомицину, вызванные Enterococcus faecium, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	каждые 8 ч	
--	------------	--

* 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.

Максимальная доза для взрослых и детей – 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 нежелательных реакций представлена по следующей классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения:

Очень часто:	$\geq 10 \%$
Часто:	$\geq 1 \%$ и $< 10 \%$
Нечасто:	$\geq 0,1 \%$ и $< 1 \%$
Редко:	$\geq 0,01 \%$ и $< 0,1 \%$
Очень редко:	$< 0,01 \%$

Взрослые пациенты

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

Со стороны органов пищеварительной системы:

Часто: диарея, тошнота, рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта, диспепсия.

Нечасто: изменение окрашивания языка, панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит.

Редко: псевдомембранозный колит, изменение окраски эмали зубов.

Лабораторные показатели:

Часто: анемия, повышение активности креатинкиназы, повышение концентрации глюкозы натощак; снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция; увеличение или уменьшение калия или бикарбоната; нейтрофилия, эозинофилия; снижение гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов.

Нечасто: повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, повышение концентрации общего билирубина и креатинина, повышение концентрации пролактина; повышение содержания натрия или кальция; снижение глюкозы натощак; повышение или снижение хлорида, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Редко: панцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: тахикардия, транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

Со стороны органов чувств:

Нечасто: нечеткость зрительного восприятия, тиннит.

Редко: дефект полей зрения.

Со стороны нервной системы:

Часто: извращение вкуса («металлический» привкус), головная боль, головокружение.

Нечасто: парестезия, гипестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны центральной нервной системы:

Часто: бессонница.

Со стороны мочеполовой системы:

Часто: повышение азота мочевины крови, вагинальный кандидоз.

Нечасто: почечная недостаточность, вульвовагинальные расстройства, вагинит, полиурия

Со стороны кожных покровов:

Часто: сыпь, зуд.

Нечасто: дерматит, повышенное потоотделение, крапивница.

Прочие:

Часто: лихорадка, локальная боль.

Нечасто: озноб, утомляемость, боль в месте инъекции, жажда, гипонатриемия, оппортунистическая грибковая инфекция.

Дети и подростки

Со стороны органов пищеварительной системы:

Часто: диарея, тошнота, рвота, боли в животе (локальные и генерализованные), желудочно-кишечные кровотечения, кандидоз слизистой оболочки полости рта, жидкий стул.

Лабораторные показатели:

Часто: тромбоцитопения, анемия, гипокалиемия, тромбоцитемия.

Нечасто: эозинофилия, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности АЛТ, липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина.

Со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, судороги (см. раздел «Особые указания»), вертиго.

Со стороны кожных покровов:

Часто: сыпь.

Нечасто: зуд (не в месте введения).

Со стороны дыхательной системы:

Часто: нарушение дыхания, апноэ, инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, пневмония, кашель.

Прочие:

Часто: лихорадка, сепсис, генерализованные отеки, реакции в месте введения.

Спонтанные (пострегистрационные) данные

Лабораторные показатели: сидеробластная анемия.

Со стороны органов чувств: изменение в остроте зрения, неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, потеря зрения, изменение цветового зрения (см. раздел «Особые указания»).

Аллергические реакции: анафилаксия.

Со стороны кожных покровов: алопеция, ангионевротический отек; буллезные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны обмена веществ: лактоацидоз.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия.

Прочие: серотониновый синдром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

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.

Запрещается 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.

Линезолид для инъекций фармацевтически несовместим со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазин, диазепам, пентамидин, фенитоин, эритромицин, ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), цефтриаксон.

Совместимые растворы для инфузий:

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

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначали внутривенно, 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 %.

Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению артериального давления (АД)

При невозможности осуществления тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга артериального давления одновременное применение линезолида с адреномиметиками (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин) и дофаминомиметиками (например, дофамин) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Потенциальные серотонинергические взаимодействия

Одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано. В случае необходимости одновременной терапии требуется тщательное наблюдение за пациентом с целью своевременного выявления признаков серотонинового синдрома (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы. Одновременное применение линезолида и ингибиторов моноаминоксидазы противопоказано, по крайней мере, в течение 14 дней до начала или после окончания терапии линезолидом (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

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.

Рифампицин вызывал снижение C_{\max} и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 %, соответственно.

Особые указания

При установленной инфекции (при подозрении на инфекцию), вызванной сопутствующими грамотрицательными микроорганизмами, показано дополнительное применение средств, действующих на грамотрицательную микрофлору.

Миелосупрессия

Сообщалось о возникновении миелосупрессии (включая анемию, лейкопению, панцитопению и тромбоцитопению) у пациентов, принимающих линезолид. После отмены линезолида показатели измененных параметров крови возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Вероятно, риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском возникновения патологических изменений крови по сравнению с более молодыми лицами. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (независимо от того, проходят ли они процедуры диализа) возможно повышение частоты развития тромбоцитопении.

Таким образом, тщательный контроль гематологических показателей рекомендуется у следующих категорий пациентов:

- пациенты с уже существующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией;
- пациенты, получающие сопутствующую терапию препаратами, которые могут снижать уровень гемоглобина, уменьшать количество форменных

элементов крови или отрицательно влиять на количество или функциональную активность тромбоцитов;

- пациенты с тяжелой формой почечной недостаточности;
- пациенты, получающие терапию линезолидом более 10-14 дней.

Применять линезолид для лечения таких больных желательно только в сочетании с тщательным контролем уровня гемоглобина, общего анализа крови и, по возможности, количества тромбоцитов.

Если во время лечения линезолидом развивается клинически значимая миелосупрессия, терапию необходимо прекратить. Исключением являются случаи, когда продолжение лечения признано абсолютно необходимым. В таких ситуациях необходимо проводить тщательный мониторинг показателей общего анализа крови и внедрять соответствующие стратегии лечения.

Кроме того, рекомендуется еженедельно проводить мониторинг показателей общего анализа крови (включая определение уровней гемоглобина, количества тромбоцитов, общего количества лейкоцитов и развернутой лейкоцитарной формулы) у пациентов, которые проходят лечение линезолидом, независимо от исходных показателей анализа крови.

В группе пациентов, получавших линезолид в течение >28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения), наблюдали повышение частоты возникновения серьезной анемии. Такие больные чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии с потребностью в переливании крови также сообщали в постмаркетинговый период. Такая анемия чаще возникала у пациентов, получавших линезолид в течение >28 дней.

Также в постмаркетинговый период сообщалось о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получали линезолид в течение >28 дней. После отмены линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате лечения анемии или даже без лечения.

Несоответствие смертности в клиническом исследовании с участием пациентов с инфекциями кровотока, связанными с использованием катетеров

и вызванных грамположительными возбудителями

В ходе открытого исследования с участием пациентов с тяжелыми внутрисосудистыми инфекциями, вызванными использованием катетеров, наблюдался рост смертности в группе пациентов, применявших линезолид, по сравнению с группами лечения ванкомицином/диклоксацилином/оксациллином (78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)). Основным фактором влияния на частоту смертности было состояние грамположительной инфекции на исходном уровне.

Частота смертности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами, была сравнимой (коэффициент несовпадения 0,96, 95% доверительный интервал 0,58–1,59), но в группе лечения линезолидом частота смертности была значительно выше у пациентов с каким-либо другим возбудителем или отсутствием возбудителей на исходном уровне (коэффициент несовпадения 2,48, 95% доверительный интервал 1,38–4,46). Наибольшее несоответствие наблюдалось при лечении и в течение 7 дней с момента отмены исследуемого препарата. В ходе исследования в группе лечения линезолидом была больше численность лиц, у которых в течение исследования развились грамотрицательные инфекции, а также пациентов, умерших от инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, и от полимикробных инфекций. Таким образом, при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с установленной или подозреваемой ассоциированной инфекцией грамотрицательными возбудителями линезолид следует применять только при отсутствии других вариантов лечения. При таких обстоятельствах необходимо начинать параллельное лечение грамотрицательной инфекции.

Псевдомембранозный колит

При применении почти всех антибиотиков, включая линезолид, сообщалось о возникновении диареи и колита, связанных с применением антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, и связанную с *Clostridium difficile* диарею, тяжесть проявлений которых может варьировать от умеренной диареи

до колита с летальным исходом. Таким образом, важно учитывать возможность этого диагноза у больных, у которых во время или после применения линезолида развивается диарея. При наличии подозрения на диарею или колит, связанных с применением антибиотиков, или подтверждение этого диагноза, необходимо прекратить текущее лечение антибактериальными препаратами (включая линезолид) и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.

Лактоацидоз

При применении линезолида сообщали о развитии лактоацидоза. Пациенты, у которых при применении линезолида возникают симптомы и проявления лактоацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбонатов или гипервентиляцию, должны немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае развития молочнокислого ацидоза необходимо взвесить пользу дальнейшего лечения линезолидом и потенциальные риски.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид подавляет синтез митохондриальных белков. В результате этого угнетения могут развиваться такие побочные реакции, как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая и зрительного нерва). Эти явления чаще наблюдаются при применении линезолида в течение >28 дней.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

Сообщалось о развитии периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва, которая иногда прогрессировала до потери зрения у пациентов, получавших линезолид. Такие сообщения, в первую очередь, касались пациентов, получавших лечение в течение >28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения). Всем пациентам необходимо рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, такие как изменения остроты зрения, изменения цветового восприятия, нечеткость зрения или выпадение части поля зрения. В подобных случаях рекомендуется срочно

провести осмотр с направлением к офтальмологу – в случае необходимости.

Если пациент принимает линезолид более рекомендованных 28 дней, необходимо регулярно контролировать зрение. В случае развития периферической нейропатии или нейропатии зрительного нерва следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов.

Увеличение риска развития нейропатии возможно при применении линезолида у пациентов, получающих или недавно получавших терапию антибактериальными препаратами для лечения туберкулеза.

Судороги

Сообщалось о случаях судорог у пациентов, получавших терапию линезолидом. В большинстве случаев сообщалось о таком факторе риска, как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачу, если у них ранее возникали судороги.

Гипогликемия

Сообщалось о случаях гипогликемии при лечении линезолидом у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты. Не смотря на то, что причинная связь между применением линезолида и гипогликемией не установлена, больные сахарным диабетом должны быть предупреждены о возможности развития гипогликемических состояний при лечении линезолидом.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы обратимого действия. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов и исследований безопасности линезолида получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида у пациентов с основными заболеваниями и/или сопутствующим лечением препаратами, при которых возникают определенные риски вследствие угнетения моноаминоксидазы. Поэтому применение линезолида одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы А или В (например, фенелзином,

изокарбоксазидом) противопоказано в течение 14 дней до начала или после окончания терапии линезолидом (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Серотониновый синдром

Поступали спонтанные сообщения о развитии серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано. При необходимости одновременного применения пациент должен находиться под тщательным наблюдением с целью выявления симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае возникновения таких симптомов врач должен рассмотреть возможность отмены того или иного препарата. После отмены серотонинергического препарата могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены».

Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами

У пациентов, получавших линезолид и тирамин в количестве <100 мг, не наблюдали значительного вазопрессорного эффекта. Это свидетельствует о необходимости избегать только избыточного потребления продуктов и напитков с большим содержанием тирамина (а именно, зрелых сыров, дрожжевых экстрактов, недистиллированных алкогольных напитков и ферментированных продуктов из соевых бобов, таких как соевый соус).

Суперинфекция

Влияние линезолида на нормальную микрофлору не изучали во время клинических испытаний. Применение антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов. Например, у $\approx 3\%$ пациентов, получавших линезолид в рекомендованных дозах, в течение клинических исследований наблюдали возникновение кандидоза, связанного в применении препарата. В случае возникновения суперинфекции во время

лечения следует принимать соответствующие меры.

Особые группы пациентов

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.

Контролируемые клинические исследования не включали пациентов с диабетическим поражением стопы, пролежнями, ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Поэтому опыт применения линезолида для лечения этих состояний ограничен.

Изменения окрашивания зубной эмали

Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при применении линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.

Вспомогательные вещества

1 мл раствора содержит 55,5 мг декстрозы моногидрата (что соответствует 50,0 мг декстрозы). Это следует учитывать при лечении пациентов с сахарным диабетом или другими состояниями, связанными с непереносимостью глюкозы.

1 мл раствора также содержит 1,8 мг натрия цитрата дигидрата. Содержание натрия следует учитывать пациентам, придерживающимся диеты с пониженным потреблением натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами

Во время лечения линезолидом управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, и деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не рекомендуется в связи с

возможностью развития головокружения или симптомов нарушения зрения.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл.

По 100 мл, 200 мл, 300 мл в бутылки полиэтиленовые без колпачка или с навариваемым евроколпачком или пластиковым колпачком или пробкой инфузионной.

По 1 бутылке в герметично запаянном пакете из пленки полимерной или без пакета, в пачке из картона вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 25 °С.

Замораживание препарата не допускается.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ИСТ-ФАРМ»

Россия, 692525, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Волочаевская, 120-Б.

Тел./факс (4234) 33-69-88, 33-81-27.

e-mail: secret@eastpharm.ru

Генеральный директор
ООО «ИСТ-ФАРМ»



Ю.В. Скачко

МИНЗДРАВ РОССИИ
 ЛП-003229-021117
 СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Линезолид

Раствор для инфузий 2 мг/мл

ООО «ИСТ-ФАРМ», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ___ » 021117 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакологические свойства Фармакодинамика Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных <i>in vitro</i> 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 <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></p>	<p>Фармакологические свойства Фармакодинамика Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных <i>in vitro</i> 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 <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></p>

<p><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>. <i>Streptococcus spp.</i> группы <i>Viridans</i> <u>Грамотрицательные аэробы:</u> <i>Pasteurella multocida</i> Резистентные к линезолиду микроорганизмы: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> Резистентность Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, амингликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой $1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-11}$. 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</p>	<p><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>. <i>Streptococcus spp.</i> группы <i>Viridans</i> <u>Грамотрицательные аэробы:</u> <i>Pasteurella multocida</i> Резистентные к линезолиду микроорганизмы: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> Резистентность Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, амингликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой $1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-11}$. 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</p>
---	---

<p>содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови составляет 31 % и не зависит от концентрации линезолида в крови.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида <i>in vitro</i>. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).</p> <p>Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоксуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>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.</p> <p>Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоксуксусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30 – 35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоксуксусной кислоты (3 %).</p> <p>В неизменном виде линезолид практически не выводится кишечником. Период выведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.</p> <p><u>Фармакокинетика в отдельных группах больных</u></p> <p><i>Пациенты с почечной недостаточностью</i></p> <p>После однократного приема 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</p>	<p>содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови составляет 31 % и не зависит от концентрации линезолида в крови.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида <i>in vitro</i>. 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 аминоксуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>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.</p> <p>Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоксуксусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30 – 35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоксуксусной кислоты (3 %).</p> <p>В неизменном виде линезолид практически не выводится кишечником. Период выведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.</p> <p><u>Фармакокинетика в отдельных группах пациентов</u></p> <p><i>Пациенты с почечной недостаточностью</i></p> <p>После однократного приема 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</p>
---	--

<p>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.</p> <p><i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i></p> <p>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.</p> <p><i>Дети и подростки</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p><i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i></p> <p>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.</p> <p><i>Дети и подростки</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p><i>Пожилые</i></p>
---	--

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 коррекции дозы не требуется.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутривенного введения. Продолжительность инфузии составляет 30 – 120 минут. Режим дозирования и продолжительность лечения зависят от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинической эффективности.

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей (12 лет и старше)

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	600 мг в/в каждые 12 ч	10-14 дней

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 коррекции дозы не требуется.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутривенного введения. Продолжительность инфузии составляет 30 – 120 минут. Режим дозирования и продолжительность лечения зависят от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинической эффективности.

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей (12 лет и старше)

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>	600 мг в/в каждые 12 ч	10-14 дней

метициллинчувствительные штаммы);			(только метициллинчувствительные штаммы);		
- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	600 мг в/в 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 в/в 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 в/в 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 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	- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг в/в каждые 12 ч	14-28 дней

Рекомендуемый режим дозирования для детей (новорожденные* и детей младше 12 лет)			Рекомендуемый режим дозирования для детей (новорожденных* и детей младше 12 лет)		
Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения	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);	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней	- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы);	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней
- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней	- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеоми-	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней	- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеоми-	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10-14 дней

элитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i> ;			элитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i> ;		
- 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	- 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.

Максимальная доза для взрослых и детей – 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.

Особые указания

При установленной инфекции (при подозрении на инфекцию), вызванной сопутствующими грамотрицательными микроорганизмами, показано дополнительное применение средств, действующих на грамотрицательную микрофлору.

* 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.

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.

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

<p><i>Миелосупрессия</i></p> <p>Сообщалось о возникновении миелосупрессии (включая анемию, лейкопению, панцитопению и тромбоцитопению) у пациентов, принимающих линезолид. После отмены линезолида показатели измененных параметров крови возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Вероятно, риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском возникновения патологических изменений крови по сравнению с более молодыми лицами. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (независимо от того, проходят ли они процедуры диализа) возможно повышение частоты развития тромбоцитопении.</p> <p>Таким образом, тщательный контроль гематологических показателей рекомендуется у следующих категорий пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пациенты с уже существующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией; - пациенты, получающие сопутствующую терапию препаратами, которые могут снижать уровень гемоглобина, уменьшать количество форменных элементов крови или отрицательно влиять на количество или функциональную активность тромбоцитов; - пациенты с тяжелой формой почечной недостаточности; - пациенты, получающие терапию линезолидом более 10-14 дней. <p>Применять линезолид для лечения таких больных желательно только в сочетании с тщательным контролем уровня гемоглобина, общего анализа крови и, по возможности, количества тромбоцитов.</p> <p>Если во время лечения линезолидом развивается клинически значимая миелосупрессия, терапию необходимо прекратить. Исключением являются случаи, когда продолжение лечения признано абсолютно необходимым. В таких ситуациях необходимо проводить тщательный мониторинг показателей общего анализа крови</p>	<p>ванкомицин/диклоксацилин/ оксациллин [78/363 (21,5 %) против 58/363 (16,0 %)]. Основным фактором, влияющим на смертность, был грамположительный возбудитель инфекции на начальном этапе.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
--	--

<p>и внедрять соответствующие стратегии лечения.</p> <p>Кроме того, рекомендуется еженедельно проводить мониторинг показателей общего анализа крови (включая определение уровней гемоглобина, количества тромбоцитов, общего количества лейкоцитов и развернутой лейкоцитарной формулы) у пациентов, которые проходят лечение линезолидом, независимо от исходных показателей анализа крови.</p> <p>В группе пациентов, получавших линезолид в течение >28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения), наблюдали повышение частоты возникновения серьезной анемии. Такие больные чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии с потребностью в переливании крови также сообщали в постмаркетинговый период. Такая анемия чаще возникала у пациентов, получавших линезолид в течение >28 дней.</p> <p>Также в постмаркетинговый период сообщалось о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получали линезолид в течение >28 дней. После отмены линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате лечения анемии или даже без лечения.</p> <p><i>Несоответствие смертности в клиническом исследовании с участием пациентов с инфекциями кровотока, связанными с использованием катетеров и вызванных грамположительными возбудителями</i></p> <p>В ходе открытого исследования с участием пациентов с тяжелыми внутрисосудистыми инфекциями, вызванными использованием катетеров, наблюдался рост смертности в группе пациентов, применявших линезолид, по сравнению с группами лечения ванкомицином/диклоксацилином/оксациллином (78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)). Основным фактором влияния на частоту смертности было состояние грамположительной инфекции на исходном уровне.</p> <p>Частота смертности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно</p>	<p>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)) проводился еженедельно у пациентов, получающих линезолид независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом с/без специфического лечения анемии. У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести. О случаях диареи, связанной с <i>Clostridium difficile</i>, 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 <i>Clostridium difficile</i>. <i>Clostridium difficile</i> вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с <i>Clostridium difficile</i>. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами <i>Clostridium difficile</i>, может вызвать повышение летальности среди</p>
---	---

грамположительными организмами, была сравнимой (коэффициент несовпадения 0,96, 95% доверительный интервал 0,58–1,59), но в группе лечения линезолидом частота смертности была значительно выше у пациентов с каким-либо другим возбудителем или отсутствием возбудителей на исходном уровне (коэффициент несовпадения 2,48, 95% доверительный интервал 1,38–4,46). Наибольшее несоответствие наблюдалось при лечении и в течение 7 дней с момента отмены исследуемого препарата. В ходе исследования в группе лечения линезолидом была больше численность лиц, у которых в течение исследования развились грамотрицательные инфекции, а также пациентов, умерших от инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, и от полимикробных инфекций. Таким образом, при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с установленной или подозреваемой ассоциированной инфекцией грамотрицательными возбудителями линезолид следует применять только при отсутствии других вариантов лечения. При таких обстоятельствах необходимо начинать параллельное лечение грамотрицательной инфекции.

Псевдомембранозный колит

При применении почти всех антибиотиков, включая линезолид, сообщалось о возникновении диареи и колита, связанных с применением антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, и связанную с *Clostridium difficile* диарею, тяжесть проявлений которых может варьировать от умеренной диареи до колита с летальным исходом. Таким образом, важно учитывать возможность этого диагноза у больных, у которых во время или после применения линезолида развивается диарея. При наличии подозрения на диарею или колит, связанных с применением антибиотиков, или подтверждение этого диагноза, необходимо прекратить текущее лечение антибактериальными препаратами (включая линезолид) и немедленно начать соответствующие терапевтические

пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех больных диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов. При появлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного времени (более 28 дней), а также у всех пациентов с вновь появившимися симптомами зрительных нарушений независимо от продолжительности терапии.

В случае развития периферической нейропатии и нейропатии зрительного нерва, следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов. Риск развития нейропатии выше, если линезолид применяется у пациентов, которые используют в настоящее время или которые недавно принимали антимикобактериальные препараты для лечения туберкулеза.

В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, боль в животе, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат-анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача.

Линезолид ингибирует синтез белка митохондрий. Побочные эффекты, такие как, лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая или зрительного нерва), могут возникнуть в результате этого торможения; эти эффекты являются более распространенными, когда препарат используется более, чем 28 дней.

<p>мероприятия. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.</p> <p><i>Лактоацидоз</i></p> <p>При применении линезолида сообщали о развитии лактоацидоза. Пациенты, у которых при применении линезолида возникают симптомы и проявления лактоацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбонатов или гипервентиляцию, должны немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае развития молочнокислого ацидоза необходимо взвесить пользу дальнейшего лечения линезолидом и потенциальные риски.</p> <p><i>Митохондриальная дисфункция</i></p> <p>Линезолид подавляет синтез митохондриальных белков. В результате этого угнетения могут развиваться такие побочные реакции, как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая и зрительного нерва). Эти явления чаще наблюдаются при применении линезолида в течение >28 дней.</p> <p><i>Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва</i></p> <p>Сообщалось о развитии периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва, которая иногда прогрессировала до потери зрения у пациентов, получавших линезолид. Такие сообщения, в первую очередь, касались пациентов, получавших лечение в течение >28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения). Всем пациентам необходимо рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, такие как изменения остроты зрения, изменения цветового восприятия, нечеткость зрения или выпадение части поля зрения. В подобных случаях рекомендуется срочно провести осмотр с направлением к офтальмологу – в случае необходимости.</p> <p>Если пациент принимает линезолид более рекомендованных 28 дней, необходимо регулярно контролировать зрение. В случае развития периферической нейропатии или нейропатии зрительного нерва следует оценить соотношение риск/польза продолжения терапии линезолидом у этих пациентов.</p>	<p>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.</p> <p>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».</p> <p>Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.</p> <p>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.</p> <p>Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей тирамин (такие, как красное вино, старый сыр, некоторые алкогольные напитки, копченое мясо).</p> <p>Клинических исследований, изучавших эффект применения линезолида на нормальную микрофлору организма человека, не проводилось.</p> <p>Применение антибактериальных препаратов иногда может приводить к усиленному росту</p>
---	--

Увеличение риска развития нейропатии возможно при применении линезолида у пациентов, получающих или недавно получавших терапию антибактериальными препаратами для лечения туберкулеза.

Судороги

Сообщалось о случаях судорог у пациентов, получавших терапию линезолидом. В большинстве случаев сообщалось о таком факторе риска, как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачу, если у них ранее возникали судороги.

Гипогликемия

Сообщалось о случаях гипогликемии при лечении линезолидом у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты. Не смотря на то, что причинная связь между применением линезолида и гипогликемией не установлена, больные сахарным диабетом должны быть предупреждены о возможности развития гипогликемических состояний при лечении линезолидом.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы обратимого действия. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов и исследований безопасности линезолида получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида у пациентов с основными заболеваниями и/или сопутствующим лечением препаратами, при которых возникают определенные риски вследствие угнетения моноаминоксидазы. Поэтому применение линезолида одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы А и В (например, фенелзином, изокарбоксазидом) противопоказано в течение 14 дней до начала или после окончания терапии линезолидом (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Серотониновый синдром

Поступали спонтанные сообщения о развитии серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и

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.

серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано. При необходимости одновременного применения пациент должен находиться под тщательным наблюдением с целью выявления симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае возникновения таких симптомов врач должен рассмотреть возможность отмены того или иного препарата. После отмены серотонинергического препарата могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены».

Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами

У пациентов, получавших линезолид и тирамин в количестве <100 мг, не наблюдали значительного вазопрессорного эффекта. Это свидетельствует о необходимости избегать только избыточного потребления продуктов и напитков с большим содержанием тирамина (а именно, зрелых сыров, дрожжевых экстрактов, недистиллированных алкогольных напитков и ферментированных продуктов из соевых бобов, таких как соевый соус).

Суперинфекция

Влияние линезолида на нормальную микрофлору изучали во время клинических испытаний. Применение антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов. Например, у $\approx 3\%$ пациентов, получавших линезолид в рекомендованных дозах, в течение клинических исследований наблюдали возникновение кандидоза, связанного в применении препарата. В случае возникновения суперинфекции во время лечения следует принимать соответствующие меры.

Особые группы пациентов

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует с

<p>осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.</p> <p>Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.</p> <p>Контролируемые клинические исследования не включали пациентов с диабетическим поражением стопы, пролежнями, ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Поэтому опыт применения линезолида для лечения этих состояний ограничен.</p> <p><i>Изменения окрашивания зубной эмали</i></p> <p>Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при применении линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.</p> <p><i>Вспомогательные вещества</i></p> <p>1 мл раствора содержит 55,5 мг декстрозы моногидрата (что соответствует 50,0 мг декстрозы). Это следует учитывать при лечении пациентов с сахарным диабетом или другими состояниями, связанными с непереносимостью глюкозы.</p> <p>1 мл раствора также содержит 1,8 мг натрия цитрата дигидрата. Содержание натрия следует учитывать пациентам, придерживающимся диеты с пониженным потреблением натрия.</p> <p>Противопоказания</p> <p>Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.</p> <p>Одновременное применение линезолида с ингибиторами моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид) в течение 14 дней до начала или после окончания терапии линезолидом.</p> <p>При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид:</p> <ul style="list-style-type: none">- пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярными расстройствами,	<p>Противопоказания</p> <p>Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.</p> <p>Одновременный прием линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение 2 недель после прекращения приема названных препаратов.</p> <p>При отсутствии тщательного мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид:</p> <ul style="list-style-type: none">- пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярным расстройством, шизоаффективным
--	---

<p>шизоаффективными расстройствами и острым состоянием спутанности сознания;</p> <p>- 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 буспирон.</p> <p>Побочное действие</p> <p>Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения:</p> <table data-bbox="183 862 798 1041"> <tr> <td>Очень часто:</td> <td>≥ 10 %</td> </tr> <tr> <td>Часто:</td> <td>≥ 1 % и < 10 %</td> </tr> <tr> <td>Нечасто:</td> <td>≥ 0,1 % и < 1 %</td> </tr> <tr> <td>Редко:</td> <td>≥ 0,01 % и < 0,1 %</td> </tr> <tr> <td>Очень редко:</td> <td>< 0,01 %</td> </tr> </table> <p><u>Взрослые пациенты</u></p> <p>Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль и тошнота.</p> <p><i>Со стороны пищеварительной системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> диарея, тошнота, рвота, кандидоз слизистой оболочки полости рта, диспепсия.</p> <p><i>Нечасто:</i> изменения окрашивания языка, панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит.</p> <p><i>Редко:</i> псевдомембранозный колит, изменение окраски эмали зубов.</p> <p><i>Лабораторные показатели:</i></p> <p><i>Часто:</i> анемия, повышение активности креатинкиназы, повышение концентрации глюкозы натощак; снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция; увеличение или уменьшение калия или бикарбоната; нейтрофилия, эозинофилия; снижение гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов.</p> <p><i>Нечасто:</i> повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности</p>	Очень часто:	≥ 10 %	Часто:	≥ 1 % и < 10 %	Нечасто:	≥ 0,1 % и < 1 %	Редко:	≥ 0,01 % и < 0,1 %	Очень редко:	< 0,01 %	<p>расстройством и острым состоянием спутанности сознания;</p> <p>- 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 буспирон.</p> <p>Побочное действие</p> <p>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).</p> <p>Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются головная боль, тошнота, рвота.</p> <p>Взрослые пациенты</p> <p><i>Инфекционные и паразитарные заболевания:</i></p> <p>часто – кандидоз (в т.ч. кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции; нечасто – вагинит; редко – колит, вызванный применением антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозный колит).</p> <p><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> часто – анемия; нечасто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия; редко – панцитопения; частота неизвестна – миелосупрессия, сидеробластная анемия.</p> <p><i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> частота неизвестна – анафилаксия.</p> <p><i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> нечасто – гипонатриемия; частота неизвестна – лактоацидоз.</p> <p><i>Нарушения психики:</i> часто – бессонница.</p> <p><i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> часто – головная боль, извращение вкуса («металлический» привкус во рту), головокружение; нечасто – судороги, гипостезия, парестезия; частота неизвестна –</p>
Очень часто:	≥ 10 %										
Часто:	≥ 1 % и < 10 %										
Нечасто:	≥ 0,1 % и < 1 %										
Редко:	≥ 0,01 % и < 0,1 %										
Очень редко:	< 0,01 %										

<p>«печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина), повышение концентрации пролактина; повышение содержания натрия или кальция; снижение глюкозы натощак; повышение или снижение хлорида, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.</p> <p><i>Редко:</i> панцитопения.</p> <p><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> повышение артериального давления.</p> <p><i>Нечасто:</i> тахикардия, транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбоз.</p> <p><i>Со стороны органов чувств:</i></p> <p><i>Нечасто:</i> нечеткость зрительного восприятия, тиннит.</p> <p><i>Редко:</i> дефект полей зрения.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> извращение вкуса («металлический» привкус), головная боль, головокружение.</p> <p><i>Нечасто:</i> парестезия, гипестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»). извращение вкуса, парестезия, гипестезия.</p> <p><i>Со стороны центральной нервной системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> бессонница.</p> <p><i>Со стороны мочеполовой системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> повышение азота мочевины крови, вагинальный кандидоз.</p> <p><i>Нечасто:</i> почечная недостаточность, вульвовагинальные расстройства, вагинит, полиурия.</p> <p><i>Со стороны кожных покровов:</i></p> <p><i>Часто:</i> сыпь, зуд.</p> <p><i>Нечасто:</i> дерматит, повышенное потоотделение, крапивница.</p> <p><i>Прочие:</i></p> <p><i>Часто:</i> лихорадка, локальная боль.</p> <p><i>Нечасто:</i> озноб, утомляемость, боль в месте инъекции, жажда, гипонатриемия, оппортунистическая грибковая инфекция.</p> <p><u>Дети и подростки</u></p> <p><i>Со стороны пищеварительной системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> диарея, тошнота, рвота, боли в животе (локальные и генерализованные), желудочно-</p>	<p>серотониновый синдром, периферическая нейропатия.</p> <p><i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> нечасто - затуманенное зрение; редко - появление дефектов полей зрения; частота неизвестна - нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва, потеря зрения, изменение остроты зрения, изменение цветового зрения.</p> <p><i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</i> нечасто - звон в ушах.</p> <p><i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> часто - повышение артериального давления; нечасто - аритмия (тахикардия), транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбоз.</p> <p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> 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; редко - поверхностное изменение окраски эмали зубов.</p> <p><i>Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> часто - изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)); нечасто - повышение концентрации общего билирубина.</p> <p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> часто - зуд, сыпь; нечасто - крапивница, дерматит, повышенная потливость; частота неизвестна - буллезные поражения кожи (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), ангионевротический отек, алопеция.</p> <p><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> часто - повышение концентрации мочевины крови; нечасто - почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия.</p> <p><i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> нечасто - нарушения со стороны влагалища и вульвы.</p>
---	---

<p>кишечные кровотечения, кандидоз слизистой оболочки полости рта, жидкий стул.</p> <p><i>Лабораторные показатели:</i></p> <p><i>Часто:</i> тромбоцитопения, анемия, гипокалиемия, тромбоцитемия.</p> <p><i>Нечасто:</i> эозинофилия, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности АЛТ, липазы, амилазы, концентрации общего билирубина и креатинина.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> головная боль, судороги (см. раздел «Особые указания»), вертиго.</p> <p><i>Со стороны кожных покровов:</i></p> <p><i>Часто:</i> сыпь.</p> <p><i>Нечасто:</i> зуд (не в месте введения).</p> <p><i>Со стороны дыхательной системы:</i></p> <p><i>Часто:</i> нарушение дыхания, апноэ, инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, пневмония, кашель.</p> <p><i>Прочие:</i></p> <p><i>Часто:</i> лихорадка, сепсис, генерализованные отеки, реакции в месте введения.</p> <p>Спонтанные (пострегистрационные) данные</p> <p><i>Лабораторные показатели:</i> сидеробластная анемия.</p> <p><i>Со стороны органов чувств:</i> изменение в остроте зрения, неврит зрительного нерва, нейропатия зрительного нерва, потеря зрения, изменение цветового зрения (см. раздел «Особые указания»).</p> <p><i>Аллергические реакции:</i> анафилаксия.</p> <p><i>Со стороны кожных покровов:</i> сыпь, ангионевротический отек; буллезные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.</p> <p><i>Со стороны обмена веществ:</i> лактоацидоз.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i> периферическая нейропатия.</p> <p><i>Прочие:</i> серотониновый синдром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).</p>	<p><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> часто – лихорадка, локализованная боль; нечасто – озноб, слабость, жажда; боль в месте введения (для раствора для инфузий).</p> <p><i>Лабораторные показатели:</i> 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 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.</p> <p>Следующие побочные эффекты при применении линезолида в редких случаях относились к категории серьезных: локализованная боль в области живота, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Побочные эффекты у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов.</p>
---	--

Представитель ООО «ИСТ-ФАРМ»



Н.Ю. Малых