

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ЛИНЕЗОЛИД

Торговое название: Линезолид.

Международное непатентованное название: Linezolid.

Форма выпуска: раствор для инфузий 2 мг/мл.

Описание: прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Состав:

Каждая бутылка объемом	100 мл	200 мл	300 мл
содержит:			
<i>активное вещество:</i>			
линезолид, г	0,2	0,4	0,6
<i>вспомогательные вещества:</i>			
глюкоза безводная, г	4,57	9,14	13,71
натрия цитрат, г	0,164	0,328	0,492
лимонная кислота безводная, г	0,085	0,17	0,255
вода для инъекций, мл	до 100	до 200	до 300
pH		от 4,0 до 5,5	
Теоретическая осмоляльность, мОсм/кг		300	

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Другие антибактериальные средства.

Код АТС: J01XX08.

Фармакологические свойства

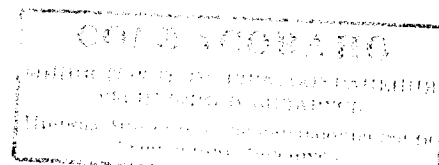
Фармакодинамика

Линезолид, синтетическое противомикробное средство, относится к новому классу веществ с антимикробной активностью, оксазолидинонам, активным *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.

In vitro постантибиотический эффект линезолида (PAE) составляет около 2 часов для *Staphylococcus aureus*, *in vivo* – 3,6 часа и 3,9 часа для *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соответственно.

Чувствительность

Приводятся только микроорганизмы, имеющие отношение к показаниям по применению лекарственного средства.



Чувствительные микроорганизмы

Грамположительные аэробы:

Corynebacterium jeikeium; *Enterococcus faecalis* (включая ванкомицин-резистентные штаммы); *Enterococcus faecium* (только ванкомицин-резистентные штаммы); *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентные штаммы); *Staphylococcus haemolyticus*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; Стрептококки группы С; Стрептококки группы G

Грамотрицательные аэробы:

Pasteurella multocida

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens; *Peptostreptococcus anaerobius*; *Peptostreptococcus spp.*

Резистентные микроорганизмы:

Haemophilus influenzae; *Neisseria spp.*; *Enterobacteriaceae*; *Pseudomonas spp.*; *Moraxella catarrhalis*

Линезолид проявляет некоторую активность in vitro против *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, но данных, чтобы продемонстрировать клиническую эффективность, недостаточно.

Резистентность. Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия антимикробных лекарственных средств других классов (например, аминогликозидов, β -лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими лекарственными средствами не существует. Линезолид активен относительно патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим лекарственным средствам. Резистентность к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .

Фармакокинетика. Линезолид биологически активен и метаболизируется в организме с образованием неактивных производных. Растворимость линезолида в воде составляет примерно 3 мг/мл и не зависит от pH в диапазоне 3-9. Средние фармакокинетические параметры (стандартное отклонение) линезолида у здоровых добровольцев после однократного и многократного (до достижения стационарной концентрации линезолида в крови) внутривенного введения приведены в таблице.

Режим дозирования линезолида	C _{max} мкг/мл (SD)	C _{min} мкг/мл (SD)	T _{max} часы (SD)	AUC* мкг×час/ мл (SD)	T _{1/2} часы (SD)	Cl мл/мин (SD)
600 мг, раствор для инфузий						
• Однократно	12,90 (1,60)	-----	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
• Два раза в сутки	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
*AUC для однократного введения = AUC _{0-∞} *AUC для многократного введения = AUC _{0-t} C _{min} = минимальная концентрация в плазме T _{max} = время до достижения C _{max}			C _{max} = максимальная концентрация в плазме AUC = площадь под кривой «концентрация – время» SD = стандартное отклонение T _{1/2} = период полувыведения Cl = системный клиренс			

Средние значения C_{min} линезолида при режиме дозирования 600 мг два раза в сутки, приблизительно равны наибольшим значениям MIC₉₀ для наименее чувствительных микроорганизмов.

Распределение. Быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Объем распределения 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 крови – 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.

Метаболизм. Изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоксиксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны и другие неактивные метаболиты.

Выведение. Линезолид в основном выводится почками в виде метаболита гидроксиэтилглицина (40%), неизмененного препарата (30-35%) и метаболита аминоксиксусной кислоты (10%). С фекалиями выводится 6% метаболита гидроксиэтилглицина и 3% метаболита аминоксиксусной кислоты. Неизмененный препарат практически не выводится с фекалиями. Период полувыведения линезолида составляет 5-7 часов.

Фармакокинетика в отдельных группах больных. Фармакокинетика линезолида после однократного внутривенного введения 10 мг/кг или 600 мг у детей с рождения до 17 лет (включая как доношенных, так и недоношенных новорожденных), у здоровых подростков (12-17 лет) и у детей в возрасте от 1 недели до 12 лет. Фармакокинетические параметры (среднее значение (коэффициент корреляции, %) [минимальное значение; максимальное значение]) приведены в следующей таблице:

Возрастная группа	C _{max} мкг/мл	V _{ss} л/кг	AUC мкг×час/мл	T _{1/2} часы	Cl мл/мин/кг
Новорожденные недоношенные** <1 недели	12,7(30%) [9,6; 22,2]	0,81(24%) [0,43;1,05]	108(47%) [41;191]	5,6(46%) [2,4;9,8]	2,0(52%) [0,9;4,0]
доношенные*** <1 недели	11,5(24%) [8,0; 18,3]	0,78(20%) [0,45;0,96]	55(47%) [19;103]	3,0(55%) [1,3;6,1]	3,8(55%) [1,5;8,8]
доношенные*** от 1 до 4 недель [†]	12,9(28%) [7,7; 21,6]	0,66(29%) [0,35;1,06]	34(21%) [23;50]	1,5(17%) [1,2;1,9]	5,1(22%) [3,3;7,2]
Новорожденные От 4 недель до 3 месяцев [†]	11,0(27%) [7,2;18,0]	0,79(26%) [0,42;1,08]	33(26%) [17;48]	1,8(28%) [1,2;2,8]	5,4(32%) [3,5;9,9]
Дети от 3 месяцев до 11 лет	15,1(30%) [6,8;36,7]	0,69(28%) [0,31;1,50]	58(54%) [19;153]	2,9(53%) [0,9;8,0]	3,8(53%) [1,0;8,5]
Подростки от 12 до 17 лет ^{††}	16,7(24%) [9,9;28,9]	0,61(15%) [0,44;0,79]	95(44%) [32;178]	4,1(46%) [1,3;8,1]	2,1(53%) [0,9;5,2]
Взрослые§	12,5(21%) [8,2;19,3]	0,65(16%) [0,45;0,84]	91(33%) [53;155]	4,9(35%) [1,8;8,3]	1,7(34%) [0,9;3,3]

* AUC для однократного введения = AUC_{0-∞}

** гестационный возраст <34 недель (включен 1 недоношенный младенец в возрасте от 1 до 4 недель)

*** гестационный возраст ≥34 недель

[†] доза линезолида 10 мг/кг

^{††} доза линезолида 600 мг или 10 мг/кг до максимальной 600 мг

§ доза линезолида 600 мг

V_{ss} – объем распределения

$T_{1/2}$ – очевидный период полувыведения

Cl – системный клиренс, нормализованный для массы тела

C_{max} – максимальная концентрация в плазме

V_{ss} – объем распределения

AUC – площадь под кривой концентрация-время

C_{max} и объем распределения линезолида не зависят от возраста пациентов, в то время как клиренс линезолида с возрастом изменяется. У детей в возрасте от 1 недели до 11 лет клиренс наибольший, при этом AUC и период полувыведения меньше, чем у взрослых.

С увеличением возраста клиренс линезолида постепенно снижается, в подростковом возрасте средние значения клиренса приближаются к таковым у взрослых. У детей младше 11 лет, получавших лекарственное средство каждые 8 часов, и у взрослых и подростков, получавших лекарственное средство каждые 12 часов, отмечены схожие средние суточные значения AUC. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста.

Фармакокинетика линезолида существенно не меняется в группе пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Отмечены некоторые фармакокинетические различия у женщин, выражающиеся в несколько более низком объеме распределения, снижении клиренса примерно на 20%, иногда в более высоких концентрациях в плазме крови. Поскольку время полувыведения линезолида у женщин и мужчин существенно не различается, коррекция дозы не требуется.

У пациентов с умеренной, средней и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется, так как нет зависимости между клиренсом креатинина и выведением лекарственного средства через почки. Поскольку 30% дозы линезолида выводится в течение 3 часов гемодиализа, у пациентов, получающих подобное лечение, линезолид следует назначать после диализа. Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с умеренной или средней печеночной недостаточностью, в связи с чем нет необходимости в коррекции дозы лекарственного средства. Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена. Однако учитывая, что линезолид метаболизируется в результате неферментативного процесса, можно утверждать, что функция печени существенно не влияет на метаболизм линезолида.

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами анаэробных или аэробных грамположительных микроорганизмов, таких как:

- нозокомиальная (госпитальная) пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae*;
- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы);

Линезолид показан для лечения внебольничной пневмонии и нозокомиальной пневмонии, когда известно или подозревается, что они вызваны чувствительными грамположительными бактериями. При определении того, является ли линезолид подходящим лечением, следует учитывать результаты микробиологических испытаний или местную информацию о распространенности устойчивости к антибактериальным средствам среди грамположительных бактерий.

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*. Линезолид показан для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей только тогда, когда в результате

микробиологического тестирования установлено, что инфекция вызвана чувствительными грамположительными бактериями;

- инфекции, вызванные ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*, в том числе сопровождающиеся одновременной бактериемией.

Если возбудители инфекции включают грамотрицательные организмы, клинически показано назначение комбинированной терапии с соответствующими лекарственными средствами, действующими на грамотрицательные микроорганизмы.

Введение Линезолида следует начинать только в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, таким как микробиолог или специалист по инфекционным заболеваниям.

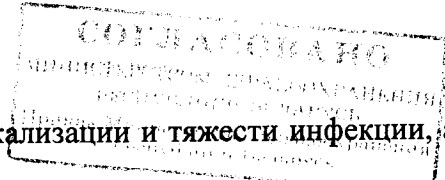
Способ применения и дозы

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на чувствительность к линезолиду. Линезолид назначают 2 раза в сутки. Раствор для инфузий следует вводить в течение 30-120 минут.

Пациенты, лечение которых было начато с назначения Линезолида в виде внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение Линезолидом в форме для перорального применения. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%.

Показания	Доза и способ применения		Рекомендуемая продолжительность лечения (количество последовательных дней)
	Дети (от рождения* до 11 лет включительно)	Взрослые и дети 12 лет и старше	
Госпитальная пневмония	10 мг/кг каждые 8 ч	600 мг каждые 12 ч	10-14
Внебольничная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)			
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей			
Инфекции, вызванные ванкомицин-резистентным <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе сопровождающиеся одновременной бактериемией			14-28

* недоношенные новорожденные в возрасте до 7 дней (гестационный возраст менее 34 недель) имеют низкий системный клиренс линезолида и большее значение показателя AUC, чем доношенные новорожденные и дети постарше. Начиная с 7 дня жизни, значение клиренса линезолида и показателя AUC у недоношенных новорожденных подобны значениям у доношенных новорожденных и старших детей. Лечение недоношенных новорожденных на первой неделе жизни рекомендуется начинать с дозы 10 мг/кг каждые 12 часов. Можно рассмотреть возможность использования дозы 10 мг/кг каждые 8 часов у новорожденных с неоптимальным клиническим ответом. Все новорожденные пациенты должны получать 10 мг/кг каждые 8 часов, начиная с 7 дня жизни.



Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Рекомендации по продолжительности терапии, указанные в таблицах, отражают те, которые использовались в клинических испытаниях. Для некоторых типов инфекции могут подходить более короткие схемы лечения, но они не были оценены в клинических испытаниях.

Максимальная продолжительность лечения составляет 28 дней. Безопасность и эффективность линезолида при введении в течение более 28 дней не установлены (см. раздел «Меры предосторожности»).

Никакое увеличение рекомендуемой дозы или продолжительности лечения не требуется для инфекций, связанных с сопутствующей бактериемией.

Способ применения. Инфузия осуществляется в течение 30-120 мин. Не используйте этот препарат для внутривенного вливания в последовательных соединениях. В этот раствор нельзя вводить добавки. Если инфузии Линезолида необходимо назначать одновременно с другим лекарственным средством, каждое лекарство следует вводить отдельно в соответствии с рекомендуемой дозой и способом введения для каждого препарата. Если одна и та же внутривенная линия используется для последовательной инфузии нескольких препаратов, линия должна быть промыта до и после инфузии линезолида инфузионным раствором, совместимым с линезолидом и с любым другим лекарственным средством(ами), вводимым(и) через эту общую линию.

Остатки неиспользованного раствора следует вылить в отходы. Не использовать частично заполненные упаковки!

Несовместимость. Из литературных источников известно о физической несовместимости линезолида со следующими препаратами во время введения через Y-коннектор: амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, пентамидина изотионат, эритромицин лактобионат, фенитоин-натрий и триметоприм-сульфаметоксазол. Кроме того, наблюдалась химическая несовместимость, когда инъекция линезолида сочеталась с цефтриаксоном натрия.

Совместимые растворы для инфузий: 5% раствор декстрозы, 0,9% раствор хлорида натрия, лактатный раствор Рингера для инъекций.

Пациенты пожилого возраста: нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью: нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (в частности, с клиренсом креатинина <30 мл/мин): в коррекции дозы нет необходимости. Поскольку неизвестно клиническое значение высшей системной экспозиции (до 10 раз) двух основных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью у этих пациентов и только в том случае, когда ожидаемые преимущества терапии выше потенциального риска. Примерно 30% дозы линезолида выводится в течение 3-часового гемодиализа, поэтому линезолид следует вводить после проведения диализа пациентам, которые получают такое лечение. Основные метаболиты линезолида в определенном количестве удаляются из организма при проведении гемодиализа, однако концентрации этих метаболитов все же остаются значительно выше после процедуры диализа, чем концентрации, наблюдаемые у пациентов с нормальной функцией почек или с незначительно или умеренно выраженной почечной недостаточностью. Таким образом, линезолид следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, которые находятся на гемодиализе, и только в том случае, если ожидаемое преимущество от терапии выше потенциального риска. До сих пор нет клинического опыта применения линезолида пациентам, которые находятся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе или альтернативном лечении по поводу почечной недостаточности (ином, чем гемодиализ).

Пациенты с печеночной недостаточностью: в коррекции дозы необходимости нет. Однако клинические данные по этому вопросу ограничены, поэтому рекомендуется

назначать линезолид только тогда, когда ожидаемое преимущество от лечения выше потенциального риска.

Побочное действие

Указанная информация основывается на данных, полученных из клинических исследований, в которых более 2000 взрослых пациентов получали рекомендованные дозы препарата Линезолид сроком до 28 дней. Примерно у 22% пациентов развивались побочные реакции; наиболее часто сообщалось о головной боли (2,1%), диарее (4,2%), тошноте (3,3%) и кандидозе (включая оральный 0,8% и вагинальный 1,1% кандидоз, детали перечислены ниже). Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, что приводили к отмене препарата, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Примерно 3% пациентов прекратили лечение по причине развития обусловленных препаратом побочных реакций.

Побочные реакции, которые наблюдались с частотой $\geq 0,1\%$.

Инфекции и инвазии. Часто – кандидоз (включая оральный и вагинальный кандидоз) или грибковые инфекции. Нечасто – вагинит. Редко – псевдомембранозный колит.

Со стороны крови и лимфатической системы. Нечасто – эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения (согласно клиническим сообщениям).

Со стороны нервной системы. Часто – головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус). Нечасто – головокружение, гипестезия, парестезия, бессонница.

Со стороны органа зрения. Нечасто – размытость зрения. Редко – изменения полей зрения.

Со стороны органа слуха и равновесия. Нечасто – звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы. Нечасто – артериальная гипертензия, флебит/тромбофлебит.

Со стороны пищеварительной системы. Часто – диарея, тошнота, рвота, метеоризм. Нечасто – локальная или общая боль в животе, сухость во рту, гастрит, глоссит, стоматит, расстройства или изменение цвета языка, панкреатит, диспепсия, запор, ослабление стула.

Со стороны печени и желчевыводящих путей. Часто – аномальные функциональные печеночные пробы. Нечасто – увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто – дерматит, чрезмерное потоотделение, зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны почек и мочевыводящих путей. Нечасто – полиурия, почечная недостаточность, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Со стороны репродуктивной системы, заболевания молочных желез. Нечасто – вульвовагинальные нарушения.

Общие нарушения и расстройства в месте введения. Нечасто – озноб, усталость, лихорадка, боль в месте инъекции, повышение жажды, локальная боль.

Лабораторные показатели:

Биохимические показатели. Часто – повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, азота мочевины крови, КФК, липазы, амилазы или глюкозы; снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция; повышение или снижение уровня калия или бикарбонатов. Нечасто – повышение натрия или кальция, снижение глюкозы натощак, повышение или снижение хлоридов.

Гематологические показатели. Часто – повышение содержания нейтрофилов или эозинофилов; снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов; повышение или снижение тромбоцитов или лейкоцитов. Нечасто – повышение количества ретикулоцитов; снижение количества нейтрофилов.

Следующие побочные реакции расценивались как серьезные в изолированных случаях: локализованная боль в животе, преходящие ишемические атаки, артериальная гипертензия, панкреатит и почечная недостаточность. В течение клинических

исследований сообщалось об одном случае аритмии (тахикардия), который был обусловлен применением препарата.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид назначался сроком до 28 дней, у менее 2% пациентов отмечалась анемия. В программе лечения больных с инфекциями, которые угрожают жизни и сопутствующими заболеваниями, процент больных, у которых развилась анемия при применении линезолида в течение ≤ 28 дней, составлял 2,5% (33/1326), по сравнению с 12,3% (53/430), когда лечение продолжалось в течение > 28 дней.

Постмаркетинговые исследования

Со стороны крови и лимфатической системы: миелосупрессия (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения), сидеробластическая анемия. Среди сообщенных случаев анемии, больше пациентов требовало гемотрансфузии при лечении препаратом линезолид дольше рекомендованного периода – 28 дней.

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и трофики: лактат-ацидоз.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, судороги, серотониновый синдром. Среди пациентов, лечившихся препаратом линезолид, сообщалось о периферической нейропатии. Такие сообщения были преимущественно от пациентов, лечившихся препаратом дольше рекомендованного периода – 28 дней.

Среди пациентов, лечившихся препаратом, сообщалось о случаях судорог. В большинстве случаев у пациента в анамнезе были судороги или факторы риска возникновения судорог. Сообщалось о случаях серотонинового синдрома.

Со стороны органа зрения: неврит зрительного нерва, изменения остроты зрения, изменения цветовосприятия, нейропатия зрительного нерва, иногда прогрессировала до потери зрения (случаи преимущественно наблюдались у пациентов, получавших препарат дольше максимального рекомендованного периода его применения, который составляет 28 дней).

Со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, алоpecia, ангионевротический отек, буллезные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду или любому другому компоненту препарата. Линезолид не должен применяться у пациентов, принимающих какие-либо медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например, изокарбоксазид, фенелзин, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема таких препаратов.

За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, линезолид не должен назначаться пациентам с сопутствующими клиническими состояниями или сопутствующим приемом следующих препаратов:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения.
- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов серотонина (триптаны), прямые и косвенные симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или бупирон.

Экспериментальные данные на животных показали, что линезолид и его метаболиты могут переходить в грудное молоко и, соответственно, во время лечения грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел «Меры предосторожности»).

Передозировка

В случае передозировки показано симптоматическое лечение с проведением мероприятий по поддержке уровня клубочковой фильтрации. При проведении гемодиализа из организма выводится примерно 30% принятой дозы в течение 3 часов.

Специальный антидот не известен. Признаки токсичности, которые наблюдались у крыс после доз линезолида 3000 мг/кг/день: снижение активности и атаксии, у собак, получавших 2000 мг/кг/день: рвота и тремор.

Меры предосторожности

Линезолид является обратимым, неселективным ингибитором МАО, однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, препарат не проявляет антидепрессивного эффекта. Данные по взаимодействию и безопасности препарата Линезолид при назначении пациентам с сопутствующими заболеваниями или получающим сопутствующие препараты, которые могут поставить их под риск угнетения МАО, ограничены. Поэтому при описанных обстоятельствах, применять линезолид не рекомендуется, кроме случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента.

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости воздерживаться от приема пищи, богатой тирамином.

В 1 мл лекарственного средства содержится 45,7 мг (13,71 г/300 мл) глюкозы, это необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.

В 1 мл лекарственного средства содержится 0,38 мг (114 мг/300 мл) натрия, это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Сообщалось об обратимой миелосупрессии у некоторых пациентов, получавших линезолид (анемия, тромбоцитопения, лейкопения и панцитопения), выраженность которой может быть зависимой от дозы и продолжительности лечения. В случаях с известным результатом, после отмены линезолида, нарушенные гематологические показатели возвращались к уровню, который наблюдался до начала лечения. Риск развития этих эффектов может быть связан с продолжительностью лечения. Пожилые пациенты, получавшие линезолид, могут иметь больший риск изменений в анализе крови, чем молодые пациенты. Тромбоцитопения может возникать чаще у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от того, находится ли пациент на диализе. Поэтому рекомендуется проводить еженедельный контроль развернутого клинического анализа крови пациентов, которые имеют: уже существующую анемию, гранулоцитопению, тромбоцитопению; принимают препараты, способные снижать уровень гемоглобина или уменьшать количество клеток крови или отрицательно влиять на количество или функцию тромбоцитов; тяжелую почечную недостаточность; повышенный риск возникновения кровотечений; ранее выявленную миелосупрессию; или получающих линезолид более 10-14 дней. Линезолид может быть назначен таким пациентам только в случае, когда есть возможность тщательного мониторинга уровня гемоглобина, показателей развернутого анализа крови и тромбоцитов. В случаях значительной миелосупрессии в течение терапии линезолидом, необходимо прекратить лечение, за исключением случаев, когда продолжение лечения признано крайне необходимым. В таких случаях необходимо осуществлять интенсивный мониторинг показателей развернутого анализа крови и внедрить соответствующие стратегии ведения пациента.

Дополнительно рекомендуется проводить мониторинг показателей развернутого анализа крови (включая уровень гемоглобина, тромбоцитов, общее и дифференциальное количество лейкоцитов) у пациентов, получающих линезолид, один раз в неделю, независимо от исходных показателей развернутого анализа крови.

Во время клинических исследований сообщалось о более высоком уровне развития серьезной анемии у пациентов, получавших линезолид дольше максимально

рекомендованного периода 28 дней. Эти пациенты чаще нуждались в гемотрансфузии. О случаях анемии, требовавшей гемотрансфузии, сообщалось и во время постмаркетингового наблюдения. Большинство случаев возникало у пациентов, получавших линезолид дольше максимально рекомендованного периода 28 дней. В постмаркетинговый период были зарегистрированы случаи сидеробластической анемии. Когда время начала было известно, большинство пациентов получали терапию линезолидом более 28 дней. Большая часть пациентов полностью или частично восстанавливались после прекращения введения линезолида во время или без лечения анемии.

Сообщалось о развитии лактатного ацидоза при применении линезолида. Пациенты, которые применяют линезолид и у которых наблюдаются повторно тошнота или рвота, ацидоз по неопределенной причине или снижение уровня бикарбонатов в крови, требуют безотлагательного неотложного медицинского обследования.

Повышенный уровень смертности наблюдался у пациентов, лечившихся линезолидом, по сравнению с комбинацией ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин, в рамках открытого рандомизированного клинического исследования у серьезно больных пациентов с катетер-ассоциированными септическими инфекциями, вызванными грамположительными возбудителями. Сравнивали лечение с применением линезолида (600 мг каждые 12 ч внутривенно/перорально) и ванкомицина (1 г каждые 12 ч) или оксациллина (2 г каждые 6 ч)/диклоксацилина (500 мг каждые 6 ч) при длительности лечения от 7 до 28 суток. Частота летальных случаев в этом исследовании составила 78/363 (21,5%) и 58/363 (16,0%) при применении линезолида и препарата сравнения соответственно. На основании результатов логистической регрессии ожидаемый относительный риск составляет 1,426 [95% доверительный интервал – 0,970; 2,098]. Хотя причинная связь не установлена, дисбаланс, который наблюдался, возникал преимущественно у пациентов, получавших линезолид, и у которых до начала лечения были идентифицированы грамотрицательные возбудители или смешанная грамотрицательная и грамположительная инфекция, или возбудитель не был идентифицирован. В этих условиях необходимо инициировать одновременное лечение, направленное против грамотрицательных организмов.

Безопасность и эффективность линезолида при применении в течение периода более чем 28 дней не установлены.

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

У пациентов, которые были рандомизировано выбраны для лечения линезолидом и у которых до начала лечения были идентифицированы только грамположительные возбудители инфекции, включая подгруппу пациентов с грамположительной бактериемией, наблюдалась такая же частота выживания, что и у пациентов из группы препарата сравнения.

Линезолид не проявляет клинической активности в отношении грамотрицательных возбудителей, поэтому его применение при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами, не показано. В случае если установлено или подозревается наличие сопутствующей грамотрицательной инфекции, показано применение специфической в отношении грамотрицательных микроорганизмов противомикробной терапии. Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с высоким риском системных инфекций, представляющих угрозу для жизни, в частности, при инфекциях, связанных с установленным центральным венозным катетером, у пациентов отделений интенсивной терапии. Применение линезолида у больных с септической инфекцией, связанной с установленным венозным катетером или с инфекцией в месте расположения катетера, не принято.

Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза от препарата превышает потенциальный риск.

У пациентов с тяжелым поражением печени рекомендуется применять линезолид лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза от препарата превышает потенциальный риск.

Применение почти всех антибиотиков, включая линезолид, было связано с сообщениями о случаях антибиотик-ассоциированной диареи и колита, в том числе псевдомембранозного колита и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Степень тяжести этих заболеваний может варьировать от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными средствами нарушает нормальный состав микрофлоры толстой кишки, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины А и В, которые вызывают развитие диареи. Гипертоксин, продуцируемый штаммами *C. difficile*, приводит к повышению заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть рефрактерными к антимикробной терапии и может потребоваться проведение колэктомии. Диарея, связанная с *C. difficile*, должна быть заподозрена у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков. Необходимо внимательно собирать анамнез, поскольку случаи ассоциированной с *C. difficile* диареи могут развиваться в течение 2 месяцев после применения антибактериальных средств.

Сообщалось о случаях периферической и оптической невропатии у пациентов, принимавших линезолид, чаще при применении препарата дольше максимально рекомендованного периода – 28 дней. В случаях оптической невропатии, которая прогрессировала до потери зрения, пациенты получали препарат в течение периода, превышающего максимальный рекомендуемый срок лечения. В случае возникновения таких симптомов, как снижение остроты зрения, изменение восприятия цветов, нечеткость зрения или дефекты полей зрения, рекомендовано срочное офтальмологическое обследование. Всем пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать врачу об этих симптомах нарушения зрения. Функцию зрения следует контролировать у всех пациентов, получающих линезолид в течение длительного периода (более 28 дней), и у всех пациентов, которые жалуются на возникновение новых симптомов со стороны органа зрения, независимо от длительности терапии линезолидом. В случае развития периферической невропатии или невропатии зрительного нерва следует взвесить целесообразность дальнейшего применения линезолида и связанный с этим потенциальный риск. Может возникнуть повышенный риск невропатий, когда линезолид используется у пациентов, получающих или недавно получавших антимикобактериальные средства для лечения туберкулеза.

Редко сообщалось о случаях возникновения судорог у пациентов, принимавших линезолид. В большинстве случаев – наличие в анамнезе судорожных припадков или факторов риска возникновения судорог. Пациентам следует рекомендовать информировать врача, если у них ранее были судороги.

Поступали спонтанные сообщения о случаях серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических средств, включая антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs). Когда одновременное применение линезолида и серотонинергических средств является клинически необходимым, пациент должен находиться под медицинским наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации. В случае возникновения указанных признаков и симптомов врач должен рассмотреть вопрос о необходимости прекращения применения одного из двух или обоих препаратов. После отмены серотонинергического препарата указанная симптоматика может исчезать. Пациент должен контролироваться в течение 2-х недель (5 недель, если получал флуоксетин) или до 24 часов после последней дозы линезолида, в зависимости от того, что наступит раньше. Необходимо также следить за симптомами

отмены антидепрессанта (см. соответствующие инструкции по применению для получения информации о симптомах отмены).

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез митохондриального белка. Неблагоприятные эффекты, такие как лактоацидоз, анемия и невропатия (оптическая и периферическая), могут возникать как результат этого торможения. Эти эффекты чаще встречаются при использовании препарата дольше 28 дней.

Применение продуктов, богатых тирамином

Пациентам следует посоветовать, не употреблять большое количество богатых тирамином продуктов. Продукты с высоким содержанием тирамина включают те, которые могут подвергнуться изменениям белка путем старения, ферментации, маринования (засолки, квашения) или копчения для улучшения вкуса, такие как старые сыры, ферментированное или высушенное на воздухе мясо, квашеная капуста, соевый соус, красное пиво и красные вина. Содержание тирамина в любой богатой белками пище может быть увеличено при длительном хранении или неправильном охлаждении.

Суперинфекция

Влияние терапии линезолидом на нормальную флору не оценивалось в клинических испытаниях. Использование антибиотиков может иногда приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, примерно у 3% пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида, во время клинических испытаний выявляли кандидоз, связанный с лекарственным средством. Если во время терапии возникает суперинфекция, должны быть приняты соответствующие меры.

Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления

Если пациенты не контролируются в отношении потенциального повышения артериального давления, линезолид не следует вводить пациентам с неконтролируемой гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, принимающим любой из следующих типов лекарств: прямо или косвенно действующие симпатомиметические средства (например, псевдоэфедрин), сосудосуживающие средства (например, адреналин, норадреналин), дофаминергические средства (например, допамин, добутамин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипогликемия

Были зарегистрированы постмаркетинговые случаи симптоматической гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулин или пероральные гипогликемические средства при лечении линезолидом, обратимым, неселективным ингибитором МАО. Прием некоторых ингибиторов МАО был связан с гипогликемическими эпизодами у пациентов с диабетом, получавших инсулин или гипогликемические средства. Хотя причинно-следственная связь между линезолидом и гипогликемией не установлена, пациентов с сахарным диабетом следует предупреждать о потенциальных гипогликемических реакциях при лечении линезолидом. Если возникает гипогликемия, может потребоваться снижение дозы инсулина или перорального гипогликемического средства или прекращение приема перорального гипогликемического средства, инсулина или линезолида.

Линезолид обратимо снижает фертильность и предопределяет аномальную морфологию спермы у взрослых самцов крыс при уровнях экспозиции, примерно равных таковым у человека. Возможные эффекты препарата на репродуктивную систему человека неизвестны.

Применение при беременности и в период лактации

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность линезолида, что не исключает потенциальный риск для людей.

Адекватные и хорошо контролируемые исследования по применению линезолида беременным женщинам не проводились, поэтому назначать препарат в этот период можно лишь тогда, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Экспериментальные данные на животных показывают, что линезолид и его метаболиты могут переходить в грудное молоко. Концентрации в молоке были аналогичны концентрациям в плазме матери. Неизвестно, выводится ли линезолид с материнским молоком лактирующих женщин, поэтому до назначения линезолида грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами

Пациентов следует предупредить о возможности головокружения или нарушения зрения (как описано в разделах «Меры предосторожности» и «Побочное действие») во время применения линезолида, и им следует рекомендовать не приводить в действие или не эксплуатировать оборудование, если возникают эти симптомы.

Дети

Безопасность и эффективность линезолида для лечения детей с перечисленными ниже инфекциями подтверждаются данными из адекватных и хорошо контролируемых исследований у взрослых, данными фармакокинетических параметров у педиатрических пациентов и дополнительными данными из сравнительного контролируемого исследования грамположительных инфекций у педиатрических больных в возрасте от рождения до 11 лет:

- нозокомиальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- внебольничная пневмония (также подтверждается результатами неконтролируемого исследования у пациентов в возрасте от 8 месяцев до 12 лет);
- инфекции, вызванные ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*;

Безопасность и эффективность для следующего показания к применению подтверждаются сравнительным контролируемым исследованием у педиатрических пациентов в возрасте от 5 до 17 лет:

- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные изоляты) и *Streptococcus pyogenes*.

Фармакокинетические параметры, зарегистрированные у педиатрических больных с вентрикулоперитонеальными шунтами, показали изменчивую концентрацию линезолида в цереброспинальной жидкости (ЦЖ) после однократного и многократного применения линезолида; терапевтические концентрации не были последовательно достигнуты и не поддерживались в ЦЖ. Поэтому применение линезолида для эмпирического лечения педиатрических больных с инфекциями центральной нервной системы не рекомендуется.

Фармакокинетика линезолида оценивалась у педиатрических пациентов с рождения и до 17 лет. В общем, с возрастом клиренс линезолида, основанный на массе тела, постепенно уменьшается. Однако у недоношенных (гестационный возраст <34 недели) новорожденных (в возрасте до 7 дней) клиренс линезолида, как правило, ниже, чем у доношенных новорожденных (в возрасте до 7 дней). Следовательно, недоношенным новорожденным (в возрасте до 7 дней) может потребоваться альтернативный режим дозирования линезолида: 10 мг/кг каждые 12 часов.

В ограниченном клиническом исследовании 5 из 6 (83%) педиатрических пациентов, у которых применяли линезолид для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) 4 мкг/мл, имели клинические излечения. Однако у педиатрических пациентов наблюдаются более широкие различия в клиренсе линезолида и системном воздействии (AUC) по сравнению с взрослыми. У педиатрических пациентов с неоптимальным клиническим ответом, особенно с патогенами с МИК 4 мкг/мл, следует учитывать сниженное системное воздействие, место и тяжесть инфекции и основное состояние здоровья при оценке клинического ответа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Линезолид является слабым, обратимым, неселективным ингибитором МАО. Данные исследований взаимодействия между препаратами и безопасностью линезолида при одновременном применении у пациентов, принимающих совместно препараты, которые связаны с риском угнетения МАО, ограничены. Поэтому при данных обстоятельствах применение препарата линезолид не рекомендуется, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента.

У нормотензивных здоровых добровольцев, получающих линезолид, может наблюдаться незначительное и преходящее усиление прессорного эффекта псевдоэфедрина гидрохлорида или фенилпропаноламин гидрохлорида. Одновременное применение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламина приводит к повышению среднего систолического артериального давления на 30-40 мм рт. ст. по сравнению с повышением на 11-15 мм рт. ст. при применении только линезолида, на 14-18 мм рт. ст. при применении только псевдоэфедрина или фенилпропаноламина, на 8-11 мм рт. ст. – при применении плацебо. Подобные исследования у пациентов с артериальной гипертензией не проводились. Рекомендовано снижать начальную дозу адренергических средств, таких как допамин или агонисты допамина, и постепенно титровать до достижения желаемого клинического ответа.

Антибиотики: фармакокинетика линезолида не изменялась при одновременном применении с азтреонамом или гентамицином.

Потенциальные взаимодействия между линезолидом и декстрометорфаном изучались у здоровых добровольцев. Им назначали декстрометорфан (две дозы по 20 мг назначались через 4 ч) с линезолидом или без него. У здоровых добровольцев не наблюдалось эффектов серотонинового синдрома (угнетение сознания, делирий, раздражительность, тремор, повышенное потоотделение, гиперпирексия) при одновременном применении препарата линезолид и декстрометорфана.

Постмаркетинговый опыт: сообщалось об одном случае развития серотонинового синдрома у пациента, который принимал линезолид и декстрометорфан, который разрешился после отмены этих препаратов. В течение клинического применения линезолида с ингибиторами обратного захвата серотонина, редко сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома.

Не наблюдалось значительных прессорных эффектов у пациентов, принимавших линезолид и менее 100 мг тирамина. Это означает, что необходимо воздержаться от употребления чрезмерного количества пищи и напитков с высоким содержанием тирамина (сыр, экстракт дрожжей, недистиллированные алкогольные напитки, продукты, содержащие ферментированные соевые бобы, такие как соевый соус).

Линезолид не метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP) и не подавляет клинически важные человеческие CYP-изоформы (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично линезолид не индуцирует изоферменты P450 у крыс. Поэтому при применении линезолида не ожидается CYP 450-индуцированных взаимодействий.

При добавлении варфарина к терапии препаратом линезолид в равновесном состоянии наблюдалось 10% снижение среднего максимального международного нормализованного отношения (МНО) в сочетании с 5% снижением площади под кривой МНО. Данных от пациентов, принимавших варфарин и линезолид, недостаточно для оценки клинической значимости этих наблюдений.

У здоровых добровольцев была изучена возможность лекарственного взаимодействия между линезолидом и антиоксидантами (витамин С и витамин Е). Субъекты принимали пероральную дозу линезолида 600 мг в первый день и еще одну дозу линезолида 600 мг на восьмой день. Со 2 по 9 дни испытуемым давали либо витамин С (1000 мг/день), либо витамин Е (800 МЕ/день). AUC_{0-∞} линезолида увеличилась на 2,3% при совместном введении с витамином С и на 10,9% при совместном применении с витамином Е. Не

рекомендуется проводить корректировку дозы линезолида при совместном применении с витамином С или витамином Е.

Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида оценивалось в исследовании на 16-ти здоровых взрослых мужчинах. Волонтерам назначали перорально линезолид 600 мг 2 раза в день в течение 2,5 дней без рифампицина и совместно с рифампицином 600 мг 1 раз в день в течение 8 дней. Совместное применение рифампицина с линезолидом приводило к снижению C_{max} и AUC_{0-12} линезолида на 21% (90% ДИ, 15-27%) и 32% [90% ДИ, 27-37%] соответственно. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна. Механизм этого взаимодействия полностью не изучен и возможно связан с индукцией печеночных ферментов. Другие сильные индукторы печеночных ферментов (например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) также могут приводить к снижению действия линезолида.

Исследования *in vitro* продемонстрировали аддитивность или индифферентность между линезолидом и ванкомицином, гентамицином, рифампином, имипенем-циластатином, азтреонамом, ампициллином или стрептомицином.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 100 мл, 200 мл или 300 мл в бутылках. Каждую бутылку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Допускается для поставки в стационары упаковка 56 бутылок по 100 мл или 40 бутылок по 200 мл, или 24 бутылок по 300 мл вместе с соответствующим количеством инструкций по применению в ящики из гофрированного картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

