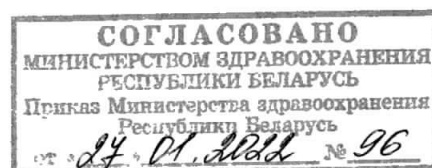


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
(листок-вкладыш)

МИНЕЗОЛИД



Торговое название: Минезолид 2 мг/мл, раствор для инфузий

Международное непатентованное название: линезолид (linezolid)

Описание

Прозрачный бесцветный или с коричневатым оттенком раствор. Теоретическая осмоляльность раствора – 314,9 мосмоль/кг. Значение pH раствора составляет от 4,6 до 5,0.

Состав на 1 мл

Действующее вещество: линезолид – 2,0 мг

Вспомогательные вещества: глюкозы моногидрат 55,0 мг (соответствует 50,0 мг глюкозы), натрия цитрата дигидрат 1,8 мг, лимонная кислота безводная 0,75 мг, вода для инъекций до 1,0 мл

Форма выпуска

Раствор для инфузий

Фармакотерапевтическая группа

J01XX08. Антибактериальные средства для системного применения. Прочие антибактериальные средства

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Лекарственное средство Минезолид содержит линезолид, который относится к синтетическим антибактериальным средствам из группы оксазолидинонов. Активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях посредством уникального механизма действия. Специфически связывается с участком на бактериальной рибосоме (23S подгруппы 50S) и препятствует образованию функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции.

Постантибиотический эффект *in vitro* (ПАЭ) линезолида на *Staphylococcus aureus* составил приблизительно 2 часа. По результатам исследований на животных, ПАЭ *in vivo* составил 3,6 и 3,9 часа для *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соответственно. В исследованиях на животных ключевым фармакодинамическим показателем эффективности было время, в течение которого уровень линезолида в плазме крови превышал минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для инфицирующего организма.

Чувствительность

Распространенность приобретенной устойчивости может меняться в зависимости от места и периода отбора исследуемых видов бактерий; также желательно иметь локальные данные относительно устойчивости, в особенности при лечении тяжелых инфекций. При необходимости,

когда локальная приобретенная устойчивость находится на том уровне, при котором польза от применения лекарственного средства, по меньшей мере при лечении некоторых типов инфекций, становится сомнительной, следует обратиться к эксперту.

| Категория |
|---|
| <u>Чувствительные микроорганизмы</u> |
| Грамположительные аэробы: |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Enterococcus faecium</i> * |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * |
| Коагулазоотрицательные стафилококки |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> * |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> * |
| Стрептококки группы С |
| Стрептококки группы G |
| Грамположительные анаэробы: |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Peptostreococcus anaerobius</i> |
| <i>Peptostreococcus</i> species |
| |
| <u>Резистентные микроорганизмы</u> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria</i> species |
| <i>Enterobacteriaceae</i> |
| Штаммы <i>Pseudomonas</i> |

* Клиническая эффективность была продемонстрирована для восприимчивых штаммов в рамках одобренных клинических показаний.

Несмотря на то, что линезолид проявляет некоторую активность *in vitro* в отношении *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, данных для демонстрации клинической эффективности недостаточно.

Устойчивость

Перекрестная устойчивость

Механизм действия линезолида отличается от других классов антибиотиков. Исследования *in vitro* с клиническими штаммами (включая устойчивые к метициллину стафилококки, устойчивые к ванкомицину энтерококки и устойчивые к пенициллину и эритромицину стрептококки) показывают, что линезолид обычно активен в отношении организмов, которые устойчивы к одному или нескольким другим классам антимикробных средств.

Устойчивость к линезолиду связана с точечными мутациями в 23S рРНК.

Из документации следует, что при использовании других антибиотиков у пациентов с трудно поддающимися лечению инфекциями и/или в течение длительных периодов, наблюдается резкое снижение чувствительности к линезолиду. Устойчивость к линезолиду отмечена у энтерококков, *Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков. Обычно это связано с длительными курсами терапии и наличием протезов или недренированных абсцессов. Если в



больнице имеются устойчивые к антибиотикам микроорганизмы, необходимо акцентировать внимание на мерах инфекционного контроля.

Данные, полученные в ходе клинических исследований (КИ)

Исследования применения у пациентов детского возраста:

В открытом КИ эффективность линезолида (10 мг/кг каждые 8 часов) сравнивали с ванкомицином (10-15 мг/кг каждые 6-24 часа) при лечении инфекций, вызванных грамположительными патогенными микроорганизмами с предполагаемой или доказанной устойчивостью (включая внутрибольничную пневмонию, осложненные инфекции кожи и кожных структур, бактериемию вследствие осложнений катетеризации, бактериемию неизвестного происхождения и другие инфекции) у детей от рождения до 11 лет. Частота клинического излечения в клинически оцениваемой популяции составила 89,3 % (134 из 150) и 84,5 % (60 из 71) при применении линезолида и ванкомицина соответственно (95 % ДИ: -4,9, 14,6).

Фармакокинетика

Активным веществом лекарственного средства Минезолид является (s)-линезолид, который биологически активен и, метаболизируясь, образует неактивные производные.

Всасывание

При пероральном приеме линезолид быстро и в значительной степени всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются в пределах 2 часов после приема дозы. Абсолютная биодоступность линезолида (при пероральном и внутривенном введении в перекрестном исследовании) полная (около 100 %). Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию линезолида. Всасывание при приеме пероральной суспензии аналогично всасыванию при приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

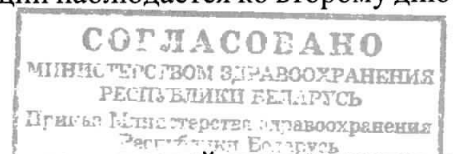
После внутривенного введения линезолида в дозе 600 мг два раза в день, при достижении равновесной концентрации C_{max} и C_{min} (среднее значение и [SD]) составляли 15,1 [2,5] мг/л и 3,68 [2,68] мг/л соответственно.

В другом исследовании, после перорального приема линезолида в дозе 600 мг два раза в день, при достижении равновесной концентрации C_{max} и C_{min} составляли 21,2 [5,8] мг/л и 6,15 [2,94] мг/л соответственно. Достижение равновесной концентрации наблюдается ко второму дню приема лекарственного средства.

Распределение

Объем распределения лекарственного средства при достижении равновесной концентрации у здорового взрослого человека составляет в среднем 40-50 л, что приблизительно равняется общему содержанию воды в организме. Связывание с белками крови достигает 31% и не зависит от концентрации.

У ограниченного количества лиц в исследованиях с участием добровольцев определялись концентрации линезолида в различных жидкостях тела после многократного приема линезолида. Соотношение содержания линезолида в слюне и в поту по отношению к содержанию в плазме крови составило 1,2:1,0 и 0,55:1,0 соответственно. Соотношение для жидкости эпителиальной выстилки и альвеолярных клеток легких составляло 4,5:1,0 и 0,15:1,0 соответственно по результатам измерения при достижении равновесного C_{max} . В небольшом исследовании, проведенном у пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом и преимущественно не



воспаленными оболочками головного мозга, соотношение линезолида в спинномозговой жидкости к C_{\max} в плазме составляло 0,7:1,0 после многократного приема линезолида.

Биотрансформация

Линезолид метаболизируется главным образом путем окисления морфолинового кольца, что приводит в первую очередь к образованию двух неактивных производных карбоновой кислоты с незамкнутым кольцом; метаболит аминоэтоксиуксусная кислота (PNU-142300) и метаболит гидроксиэтилглицин (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтилглицин (PNU-142586) является основным метаболитом у человека и считается, что он образуется в результате неферментативного процесса. Метаболит аминоэтоксиуксусная кислота (PNU-142300) образуется в меньшем количестве. Описаны и другие малые неактивные метаболиты.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкой и умеренной почечной недостаточностью линезолид в основном выводится при равновесных концентрациях с мочой в виде PNU-142586 (40 %), исходного препарата (30 %) и PNU-142300 (10 %). Исходный препарат фактически не определяется в кале; в то время как с калом выводится около 6 % и 3 % PNU-142586 и PNU-142300 соответственно. Период полувыведения в среднем составляет 5-7 часов. Непочечный клиренс составляет приблизительно 65 % полного клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида наблюдается небольшая степень нелинейности в клиренсе. Это происходит вследствие меньшего почечного и непочечного клиренса при более высоких концентрациях линезолида. Тем не менее, различие в клиренсе небольшое и не отражается на наблюдаемом периоде полувыведения.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

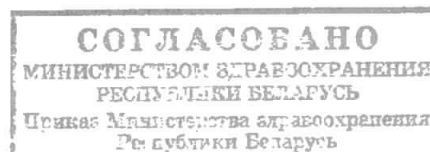
У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (т.е. клиренс креатинина < 30 мл/мин) после однократных приемов дозы 600 мг наблюдалось 7-8 кратное увеличение воздействия двух первичных метаболитов линезолида в плазме крови. Тем не менее не наблюдалось увеличения AUC исходного вещества. Несмотря на то, что основные метаболиты линезолида частично выводятся при гемодиализе, у этих пациентов после однократного приема 600 мг уровни метаболитов в плазме крови после диализа оставались значительно выше уровней, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией почек или с почечной недостаточностью легкой и средней степени.

У 24 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, 21 из которых находились на регулярном гемодиализе, пиковые концентрации в плазме двух основных метаболитов после нескольких дней приема линезолида были приблизительно в 10 раз выше концентраций, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией почек. Уровни пиковой концентрации линезолида не изменялись.

Клиническая значимость данных наблюдений не установлена, поскольку на данный момент доступны только ограниченные данные по безопасности.

Нарушение функции печени

Ограниченные данные указывают на то, что фармакокинетика линезолида, гидроксиэтилглицина и аминоэтоксиуксусной кислоты не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени (т.е. класс А и В по Чайлд-Пью). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида не изучена. Но ввиду того, что линезолид метаболизируется в результате неферментативного процесса, нарушение



функции печени не должно оказывать существенного влияния на его метаболизм (см. разделы «Способ применения и режим дозирования» и «Меры предосторожности»).

Пациенты детского возраста (< 18 лет)

Фармакокинетические исследования показывают, что у детей (в возрасте от 1 недели до 12 лет) после однократного и многократного приема клиренс линезолида (из расчёта на 1 кг массы тела) был выше, чем у взрослых, но снижался с увеличением возраста.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет назначение линезолида в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов ежедневно обеспечивает воздействие, которое приближается к такому, которое достигается у взрослых при назначении линезолида в дозе 600 мг два раза в сутки.

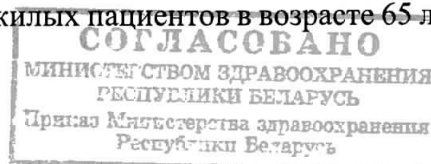
У новорождённых в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида (из расчёта на 1 кг массы тела) быстро растёт в течение первой недели жизни. Таким образом, у новорождённых, получающих линезолид в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов ежедневно, наблюдается его более высокое системное воздействие в первый день после рождения. Однако при таком режиме дозирования не ожидается чрезмерной кумуляции лекарственного средства в организме в течение первой недели жизни новорождённого из-за быстро растущего клиренса линезолида в этот период.

У подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) фармакокинетика линезолида подобна таковой у взрослых при применении лекарственного средства в дозе 600 мг. Таким образом, у подростков, получающих линезолид в дозе 600 мг каждые 12 часов ежедневно, будет наблюдаться такое же воздействие, как и у взрослых при приёме этой же дозы.

У детей с вентрикулоперитонеальным шунтом, которым вводили линезолид в дозе 10 мг/кг каждые 12 либо 8 часов, наблюдалась вариабельность концентрации линезолида в спинномозговой жидкости (СМЖ) после однократного или многократного приема линезолида. Терапевтические концентрации в СМЖ не достигались или не поддерживались согласованно. Следовательно, применение линезолида для эмпирического лечения детей с инфекциями центральной нервной системы не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика линезолида значительно не изменяется у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше.



Пациенты женского пола

У женщин наблюдается несколько меньший объем распределения, чем у мужчин и снижение среднего клиренса приблизительно на 20% при коррекции на массу тела. Концентрации лекарственного средства в плазме крови у женщин выше, и это может быть в некоторой степени отнесено к различиям в массе тела. Вместе с тем, поскольку средний период полувыведения линезолида у женщин и мужчин существенным образом не отличается, считается, что концентрации лекарственного средства в плазме крови у женщин не превысят в значительной степени хорошо переносимые концентрации и, следовательно, необходимости в коррекции дозы лекарственного средства не возникает.

Доклинические данные по безопасности

Линезолид снижал фертильность и репродуктивную способность у самцов крыс при уровнях воздействия, примерно равных таковым у людей. У половозрелых животных эти эффекты были обратимыми. Однако эти эффекты не были обратимыми у молодых особей, получавших линезолид в течение почти всего периода полового созревания. Отмечены аномальная

морфология сперматозоидов в яичках взрослых самцов крыс, а также гипертрофия эпителиальных клеток и гиперплазия придатков яичек.

По-видимому, линезолид влияет на созревание сперматозоидов у крыс.

Добавка тестостерона не влияла на изменения фертильности, опосредованные линезолидом. Гипертрофия придатков яичек не наблюдалась у собак, получавших препарат в течение 1 месяца, хотя изменения веса предстательной железы, яичек и придатков яичек были очевидными.

Исследования репродуктивной токсичности, выполненные на мышах и крысах, продемонстрировали отсутствие доказательств тератогенного эффекта при уровнях воздействия, которые, соответственно, в 4 раза превышали таковые у людей или были аналогичны таковым. Те же концентрации линезолида вызывали материнскую токсичность у мышей и были связаны с повышенной гибелью эмбрионов, включая общую потерю помета, снижение массы тела плода и усиление нормальной генетической предрасположенности к стерильным вариациям у мышинных видов. У крыс была отмечена материнская токсичность легкой степени при уровнях воздействия ниже клинических. Была отмечена фетотоксичность легкой степени, проявлявшаяся снижением массы тела плода, снижением оссификации сегментов грудины, снижением выживаемости молодняка и легкой задержкой развития. При спаривании этот молодняк продемонстрировал обратимое дозозависимое увеличение доимплантационной гибели с соответствующим снижением фертильности. У кроликов снижение массы тела плода происходило только при наличии материнской токсичности (клинические признаки, снижение прироста массы тела и потребления пищи) при низких уровнях воздействия (в 0,06 раза) по сравнению с ожидаемым воздействием на человека на основе AUC. Известно, что этот вид чувствителен к воздействию антибиотиков.

Линезолид и его метаболиты выделяются с грудным молоком у лактирующих крыс, и наблюдаемые концентрации были выше, чем в материнской плазме крови.

Линезолид вызывал обратимую миелосупрессию у крыс и собак.

Органы-мишени токсичности линезолида были схожими у неполовозрелых и взрослых крыс и собак. В исследованиях на животных наблюдалась дозо- и времязависимая миелосупрессия, о чем свидетельствовало снижение клеточного состава/гемопоза в костном мозге, снижение экстрамедуллярного кроветворения в селезенке и печени, а также снижение уровней циркулирующих эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. В тимусе, лимфатических узлах и селезенке имело место истощение лимфоидной ткани. Как правило, эти лимфоидные изменения были связаны с анорексией, снижением прироста массы тела, что могло вносить вклад в наблюдаемые эффекты.

Эти эффекты наблюдались при уровнях экспозиции, сравнимыми с наблюдаемыми у некоторых людей. Гемопозитические и лимфоидные эффекты были обратимыми, хотя в некоторых исследованиях на протяжении периода восстановления их обратимость была неполной.

У крыс, которым вводили линезолид перорально в течение 6 месяцев в дозе 80 мг/кг/сутки, наблюдалась необратимая аксональная дегенерация седалищных нервов от минимальной до легкой степени; минимальная дегенерация седалищных нервов также наблюдалась при этой же дозе у 1 самца, который был подвергнут некропсии через 3 месяца после введения препарата. Для изучения признаков дегенерации зрительного нерва была проведена чувствительная морфологическая оценка перфузионно-фиксированных тканей. Минимальная или умеренная дегенерация зрительного нерва была отмечена у 2 из 3 крыс-самцов после 6 месяцев введения препарата, но прямая связь с препаратом представляется сомнительной из-за острого характера поражения и его асимметричного распределения. Наблюдавшаяся дегенерация зрительного нерва была микроскопически сопоставима со спонтанной односторонней дегенерацией

зрительного нерва, отмеченной у стареющих крыс, и может являться усиленным проявлением обычных фоновых изменений.

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях токсичности при повторных дозах и генотоксичности, не выявили особой опасности для людей, кроме тех рисков, которые рассматриваются в других разделах данной инструкции по медицинскому применению. Исследования канцерогенности/онкогенности не проводились ввиду малой продолжительности дозирования и отсутствия генотоксичности.

Показания к применению

Нозокомиальная пневмония, внебольничная пневмония

Для лечения внебольничной и нозокомиальной пневмонии, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными грамположительными бактериями. При определении того, является ли линезолид подходящим средством лечения, следует принимать во внимание результаты микробиологических тестов или информацию о частоте развития устойчивости среди грамположительных бактерий к антибактериальным средствам (см. раздел «Фармакодинамика»). Линезолид не обладает активностью в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Если грамотрицательный патоген подтвержден документально или его наличие предполагается, следует одновременно назначать специфическую терапию против грамотрицательных микроорганизмов.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом), только если при микробиологическом исследовании установлено, что инфекция вызвана чувствительными бактериями.

Линезолид не обладает активностью в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Линезолид следует применять только у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей с подтвержденным или возможным коинфицированием грамотрицательными микроорганизмами, при отсутствии альтернативных вариантов лечения. В этих обстоятельствах лечение против грамотрицательных микроорганизмов должно начинаться одновременно.

Лечение линезолидом следует начинать в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, таким как микробиолог или специалист по инфекционным заболеваниям. Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств.

*Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecium*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией*

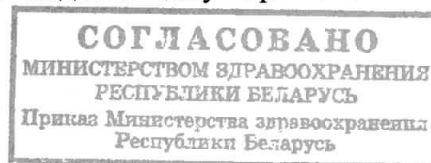
Следует учитывать официальные локальные руководства по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.

Способ применения и режим дозирования

Способ применения

Лекарственное средство Минезолид, раствор для инфузий, предназначено для внутривенного введения. Продолжительность инфузии должна составлять от 30 до 120 минут.

В качестве стартовой терапии может использоваться раствор линезолида для инфузий, таблетки, покрытые оболочкой, или пероральная суспензия. Пациенты, лечение которых было начато с назначения линезолида в виде внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение



линезолидом в лекарственной форме для приема внутрь, если это клинически оправдано. В таком случае не требуется подбора доз, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%.

Рекомендуемый режим дозирования и продолжительность лечения для взрослых и детей 12 лет и старше

Продолжительность лечения зависит от патогена, очага инфекции и ее тяжести, а также от клинического ответа пациента.

Представленные ниже рекомендации по продолжительности лечения отражают те рекомендации, которые использовали в клинических исследованиях. Менее продолжительные режимы терапии могут быть пригодными для лечения некоторых типов инфекций, но они не прошли оценку в клинических исследованиях.

Максимальная продолжительность лечения составляет 28 дней. Безопасность и эффективность линезолида при назначении на срок более 28 дней не установлены.

Не требуется увеличения рекомендуемой дозы или продолжительности терапии для лечения инфекций, связанных с сопутствующей бактериемией.

Рекомендации по режиму дозирования для раствора для инфузий и таблеток/гранул для пероральной суспензии идентичны. Они указаны ниже:

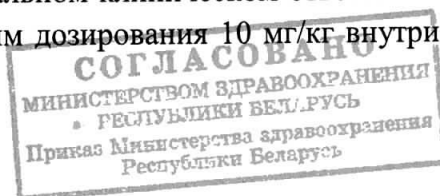
| Инфекции* | Режим дозирования | Продолжительность лечения |
|---|---|---------------------------|
| Нозокомиальная пневмония | 600 мг два раза в сутки (каждые 12 часов) | 10-14 дней подряд |
| Внебольничная пневмония | | |
| Осложненные инфекции кожи и мягких тканей | 600 мг два раза в сутки (каждые 12 часов) | |
| Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину штаммами <i>Enterococcus faecium</i> , включая случаи бактериемии | 600 мг два раза в сутки (каждые 12 часов) | 14-28 дней подряд |

*вызванные определенными патогенами (см. раздел «Показания к применению»).

Пациенты детского возраста (младше 12 лет)

При назначении пациентам детского возраста с рождения до 11 лет для лечения внебольничной или госпитальной пневмонии, осложненных инфекций кожи и мягких тканей (см. также разделы «Показания к применению», «Фармакологические свойства») рекомендуемый режим дозирования – 10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов с продолжительностью лечения 10-14 дней; для лечения инфекций, вызванных резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecium*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, рекомендуемый режим дозирования – 10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов с продолжительностью лечения 14-28 дней.

У большинства недоношенных новорожденных в возрасте менее 7 дней (беременность менее 34 недель) системный клиренс линезолида ниже, а значения AUC выше, чем у большинства доношенных новорожденных и детей младшего возраста. Следует начинать лечение недоношенных новорожденных в возрасте менее 7 дней с режима дозирования 10 мг/кг внутривенно каждые 12 часов. Применение режима 10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов может быть рассмотрено у таких новорожденных при субоптимальном клиническом ответе. К 7 дню жизни у всех новорожденных следует использовать режим дозирования 10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов.



Пациенты пожилого возраста

Корректировки дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировки дозы не требуется.

Нарушение функции почек тяжелой степени (т.е. клиренс креатинина < 30 мл/мин)

Корректировки дозы не требуется. По причине неизвестной клинической значимости более высокого воздействия (до 10 раз) двух основных метаболитов линезолида на пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, его следует использовать с особой осторожностью у таких пациентов и только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Так как при гемодиализе в течение 3 часов выводится приблизительно 30% дозы линезолида, пациентам, получающим такое лечение, линезолид следует назначать после диализа. Основные метаболиты линезолида в некоторой степени выводятся с помощью гемодиализа, но их концентрации у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью остаются значительно более высокими после диализа, чем концентрации, наблюдаемые у пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести.

Таким образом, линезолид следует использовать с особой осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, которые проходят диализ, и только если ожидаемая польза превышает возможный риск.

На сегодняшний день отсутствует опыт применения линезолида среди пациентов, проходящих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) или альтернативные методы лечения почечной недостаточности (за исключением гемодиализа).

Нарушение функции печени

Корректировки дозы не требуется. Тем не менее, имеются ограниченные клинические данные и рекомендуется использовать линезолид у таких пациентов, только если считается, что ожидаемая польза превышает возможный риск.

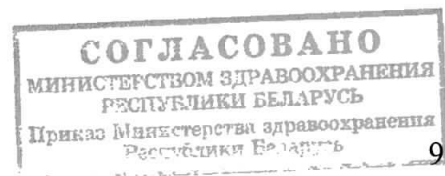
Побочное действие

Ниже приведен список нежелательных реакций с частотой возникновения, основанной на результатах клинических исследований, в которых приняли участие более 2000 взрослых пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида сроком до 28 дней.

Наиболее часто сообщалось о диарее (8,4 %), головной боли (6,5 %), тошноте (6,3 %) и рвоте (4,0 %). Наиболее часто сообщаемыми лекарственно-ассоциированными нежелательными явлениями, которые привели к отмене лекарственного средства, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Примерно 3 % пациентов прекратили лечение по причине развития таких нежелательных реакций.

Дополнительные нежелательные реакции, о которых сообщалось в результате пострегистрационного опыта применения описаны с категорией частоты «частота неизвестна», поскольку фактическая частота не может быть оценена по имеющимся данным.

Наблюдаемые нежелательные явления классифицированы по системно-органным классам и частоте, указанной как: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).



Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - кандидоз, кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз, грибковые инфекции; нечасто - вагинит; редко - антибиотик-ассоциированный колит, включая псевдомембранозный колит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия*†; нечасто - лейкопения*, нейтропения, тромбоцитопения*, эозинофилия; редко - панцитопения*; частота неизвестна - миелосупрессия*, сидеробластная анемия*.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - гипонатриемия; частота неизвестна - лактатацидоз*.

Нарушения психики: часто - бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, изменение вкуса (металлический привкус), головокружение; нечасто - судороги*, гипестезия, парестезия; частота неизвестна - серотониновый синдром**, периферическая нейропатия*.

Нарушения со стороны органов зрения: нечасто - затуманенное зрение*; редко - дефект поля зрения*; частота неизвестна - оптическая нейропатия*, неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение остроты зрения*, расстройства цветового зрения*.

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто - аритмия (тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов: часто - артериальная гипертензия; нечасто - преходящие ишемические атаки, флебит, тромбоз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота, рвота, локализованные или без четкой локализации боли в животе, запор, диспепсия; нечасто - панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, расстройства или изменение цвета языка; редко - поверхностное изменение цвета зубов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - показатели функционирования печени за пределами нормы, повышение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы; нечасто - повышение общего билирубина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд, сыпь; нечасто - крапивница, дерматит, повышенное потоотделение; частота неизвестна - буллезные расстройства, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, алопеция.

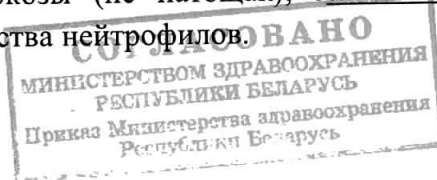
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - повышение уровня АМК (азот мочевины крови); нечасто - почечная недостаточность, повышение уровня креатинина, полиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и грудных желез: нечасто - вульвовагинальные нарушения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - лихорадка, локальная боль; нечасто - озноб, усталость, боль в месте инъекции, повышенная жажда.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - биохимия: повышение ЛДГ, креатинкиназы, липазы, амилазы или глюкозы (не натошак); снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция; повышение или снижение калия или бикарбоната; гематология: повышение содержания нейтрофилов и эозинофилов; снижение гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов; повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов;

нечасто - биохимия: увеличение концентрации натрия или кальция, увеличение или уменьшение концентрации хлоридов, уменьшение концентрации глюкозы (не натошак); гематология: повышение количества ретикулоцитов; уменьшение количества нейтрофилов.



* см. раздел «Меры предосторожности»

** см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные виды взаимодействия».

† В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид назначался сроком до 28 дней, у 2,0 % пациентов отмечалась анемия. При использовании линезолида по исключительным обстоятельствам [официально не утвержденным] для лечения пациентов с инфекциями, которые угрожают жизни и обусловлены сопутствующими патологиями, у 2,5 % (33 из 1326) пациентов развилась анемия при применении линезолида в течение ≤ 28 дней, по сравнению с 12,3 % (53 из 430), когда лечение продолжалось в течение > 28 дней. Доля случаев, в которых сообщалось о тяжелой анемии, обусловленной применением линезолида и требующих переливания крови, составила 9 % (3 из 33) у пациентов, получавших лечение в течение < 28 дней, и 15 % (8 из 53) у пациентов, получавших лечение > 28 дней.

В редких случаях следующие нежелательные реакции при применении линезолида расценивались как серьезные: локализованная боль в животе, преходящие ишемические атаки и гипертензия.

Детская популяция

Сведения по безопасности из клинических исследований, основанных на данных о более чем 500 педиатрических пациентов (от рождения до 17 лет), не указывают на то, что профиль безопасности линезолида для детей отличается от профиля для взрослых пациентов.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду или любому из перечисленных в разделе «Состав».

Линезолид не следует использовать пациентам, принимающим какое-либо лекарственное средство, которое ингибирует моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксамид, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема любого такого лекарственного средства.

При отсутствии возможностей для тщательного наблюдения и контроля артериального давления линезолид не следует назначать пациентам со следующими сопутствующими клиническими состояниями или находящимся на лечении следующими сопутствующими лекарственными средствами:



- Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, карциноидной опухолью, тиреотоксикозом, биполярной депрессией, шизоаффективным расстройством, острыми состояниями спутанности сознания.

- Пациенты, принимающие любое из следующих лекарственных средств: ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел «Меры предосторожности»), трициклические антидепрессанты, агонисты серотонинового рецептора 5-HT₁ (триптаны), симпатомиметические средства прямого и косвенного действия (включая адренергические бронхорасширяющие средства, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин), вазопрессорные средства (например, эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические средства (например, дофамин, добутамин), петидин или буспирон.

Данные исследований на животных позволяют полагать, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко и, соответственно, следует прекратить грудное вскармливание до и во время приема препарата (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Передозировка

Специфический антидот не известен.

Не поступало информации о случаях передозировки. Тем не менее, следующая информация может оказаться полезной:

- В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия с поддержанием уровня клубочковой фильтрации. Примерно 30% дозы линезолида выводится за 3 часа гемодиализа, но нет данных по выведению линезолида путем перитонеального диализа или гемоперфузии. Два основных метаболита линезолида также в некоторой степени выводятся при гемодиализе.

- Признаками токсичности у крыс после введения 3000 мг/кг/сутки линезолида были снижение активности и атаксия, в то время как у собак, получавших 2000 мг/кг/сутки, наблюдалась рвота и тремор.



Меры предосторожности

Миелосупрессия

Миелосупрессия (в том числе анемия, лейкопения, панцитопения и тромбоцитопения) отмечалась у пациентов, получавших линезолид.

В случаях установленной миелосупрессии при прекращении приема линезолида нарушенные гематологические показатели повышались до исходных уровней. Риск возникновения этих эффектов, по-видимому, связан с продолжительностью лечения. Пожилые пациенты, получавшие линезолид, могут подвергаться большему риску возникновения патологических изменений крови, чем пациенты молодого возраста. Тромбоцитопения может возникать чаще у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, независимо от того, находится ли пациент на диализе или нет. Таким образом, рекомендуется проводить тщательный мониторинг показателей крови у пациентов, у которых ранее отмечалась анемия, гранулоцитопения или тромбоцитопения; у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные средства, способные снизить уровень гемоглобина, ухудшить показатели крови или отрицательно повлиять на количество или функцию тромбоцитов; у пациентов, страдающих от почечной недостаточности тяжелой степени; у пациентов, которые проходят лечение в течение более 10-14 дней. Линезолид следует назначать таким пациентам только тогда, когда возможен тщательный мониторинг уровня гемоглобина, показателей крови и количества тромбоцитов.

При возникновении во время лечения линезолидом значимой миелосупрессии, лечение следует прекратить, если его продолжение не является абсолютно необходимым. В таком случае необходим усиленный мониторинг показателей крови и необходимо внедрять соответствующие стратегии контроля.

Кроме того, рекомендуется проводить еженедельный мониторинг общего анализа крови (в том числе уровней гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы) у пациентов, которые получают линезолид, независимо от исходных данных.

В исследованиях назначения лекарственных средств неизлечимо больным пациентам из соображений гуманности, более высокая частота возникновения новых случаев серьезной анемии отмечалась у пациентов, получавших линезолид в течение периода времени, превышающего рекомендуемую продолжительность 28 дней. Данные пациенты чаще всего нуждались в переливании крови.

Случаи анемии, требующие переливания крови, также зарегистрированы в пострегистрационном периоде, причем наибольшее их число отмечалось у пациентов, получавших лечение линезолидом в течение периода времени, превышающего 28 дней.

В пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи сидеробластной анемии. К моменту выявления сидеробластной анемии большинство пациентов принимали линезолид более 28 дней. Большинство пациентов полностью или частично выздоровели после прекращения применения линезолида с или без лечения анемии.

Дисбаланс смертности в клинических исследованиях пациентов с грамположительными инфекциями, связанными с последствиями катетеризации

Повышенная смертность наблюдалась у пациентов, получавших линезолид по сравнению с ванкомицином / диклоксациллином / оксациллином, в открытом исследовании тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями [78/363 (21,5 %) против 58/363 (16,0 %)]. Основным фактором, влияющим на показатель смертности, был исходный грамположительный инфекционный статус. Показатели смертности были одинаковы у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95 % ДИ: 0,58-1,59), но значительно выше ($p = 0,0162$) в группе линезолида у пациентов с любым другим патогеном или без патогена на исходном уровне (ОШ 2,48; 95%, ДИ: 1,38-4,46). Наибольший дисбаланс наблюдался во время лечения и в течение 7 дней после прекращения применения исследуемого лекарственного средства. Больше число пациентов в группе линезолида приобрели грамотрицательные патогены во время исследования и умерли от инфекции, вызванной грамотрицательными патогенами, и от полимикробных инфекций. Таким образом, при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей линезолид следует применять у пациентов с подтвержденными или возможными сочетанными инфекциями, вызванными грамотрицательными организмами, только если отсутствуют альтернативные способы лечения (см. раздел «Показания к применению»). В этих обстоятельствах лечение против грамотрицательных организмов должно начинаться одновременно. Линезолид не следует применять для лечения пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

Антибиотик-ассоциированная диарея и антибиотик-ассоциированный колит, в том числе псевдомембранозный колит и *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, зарегистрированы в связи с применением почти всех видов антибиотиков, включая линезолид. В зависимости от степени тяжести они могут варьировать от легкой диареи до фатального колита. Таким образом, важно помнить о возможности такого диагноза у пациентов с жалобами на диарею во время или после применения линезолида. В случае подозрения или подтверждения антибиотик-ассоциированной диареи и антибиотик-ассоциированного колита следует прекратить лечение антибактериальными средствами, включая линезолид, и немедленно принять надлежащие



терапевтические меры. В данной ситуации противопоказаны лекарственные средства, подавляющие перистальтику.



Лактатацидоз

При использовании линезолида зарегистрирован лактатацидоз. Пациенты, у которых развиваются признаки и симптомы метаболического ацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбоната или гипервентиляцию во время приема линезолида, должны немедленно обратиться к врачу. В случае возникновения лактатацидоза, преимущества дальнейшего применения линезолида следует сопоставить с потенциальными рисками.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез митохондриального белка. Нежелательные явления, такие как лактатацидоз, анемия и нейропатия (зрительная и периферическая), могут возникнуть в результате данного ингибирования; эти явления чаще встречаются, когда линезолид используют дольше, чем 28 дней.

Серотониновый синдром

Зарегистрированы спонтанные сообщения о серотониновом синдроме, связанном с одновременным применением линезолида и серотонинергических средств, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических лекарственных средств противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), за исключением ситуаций, когда это абсолютно необходимо. В этих случаях следует внимательно наблюдать за пациентами на предмет появления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. При появлении признаков или симптомов врачи должны рассмотреть возможность прекращения приема одного или обоих лекарственных средств. При прекращении приема серотонинергического средства могут возникнуть симптомы отмены.

За исключением клинически приемлемых случаев и тщательного наблюдения за пациентами с признаками и/или симптомами серотонинового синдрома или реакциями, подобными злокачественному нейролептическому синдрому, линезолид не следует назначать пациентам с карциноидным синдромом и/или пациентам, принимающим какие-либо из следующих препаратов: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты рецептора серотонина 5-HT₁ (триптаны), меперидин, бупропион или буспирон.

В некоторых случаях пациенту, уже получающему серотонинергический антидепрессант или буспирон, может потребоваться срочное лечение линезолидом. Если альтернативы линезолиду нет, и потенциальные преимущества линезолида перевешивают риски серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому, серотонинергический антидепрессант следует немедленно прекратить и назначить линезолид. Пациент должен находиться под наблюдением в течение двух недель (пять недель, если получал флуоксетин) или до 24 часов после последней дозы линезолида, в зависимости от того, что будет раньше. Симптомы серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому, включают также ригидность, миоклонус, вегетативную нестабильность и изменения психического статуса, характеризующиеся крайним возбуждением, прогрессирующим до делирия и комы. Пациент должен наблюдаться и в отношении

прекращения симптомов, вызванных антидепрессантом (описание сопутствующих симптомов отмены см. в инструкциях лекарственных средств).



Периферическая и зрительная нейропатия

Периферическая нейропатия, а также оптическая нейропатия и неврит зрительного нерва, иногда прогрессирующие до потери зрения, зарегистрированы у пациентов, получавших линезолид; их регистрировали в основном у пациентов, которых лечили дольше максимально рекомендуемых 28 дней. Периферическая и оптическая нейропатия также отмечалась у детей.

Следует информировать пациентов о важности обращения к врачу при возникновении симптомов нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового зрения, помутнение зрения или дефект поля зрения. В таких случаях рекомендуется незамедлительная консультация врача-офтальмолога. Если пациенты принимают линезолид на протяжении более длительного периода времени, чем рекомендуемые 28 дней, следует регулярно контролировать их зрение. Зрительная функция должна контролироваться не только у всех пациентов, получающих линезолид в течение длительных периодов (≥ 3 месяцев), но и у всех пациентов, сообщающих о новых симптомах со стороны органа зрения, независимо от продолжительности терапии.

При возникновении периферической или оптической нейропатии следует оценить соотношение пользы дальнейшего применения линезолида с потенциальными рисками.

Риск нейропатий повышается у пациентов, которые на время назначения линезолида принимают или недавно принимали противотуберкулезные средства.

Судороги

Судороги зарегистрированы у пациентов при лечении линезолидом. В большинстве этих случаев в анамнезе имелись судороги или факторы риска возникновения судорог. Перед назначением линезолида следует уточнять у пациентов о наличии судорог в анамнезе.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО); однако в дозах, используемых для антибактериальной терапии, он не оказывает антидепрессивного эффекта. Имеются очень ограниченные данные исследований взаимодействия лекарственных средств и безопасности назначения линезолида пациентам с сопутствующими заболеваниями и/или одновременно принимающим лекарственные средства, ингибирующие МАО. Поэтому при невозможности тщательного наблюдения и мониторинга не рекомендуется использовать линезолид в указанных случаях.

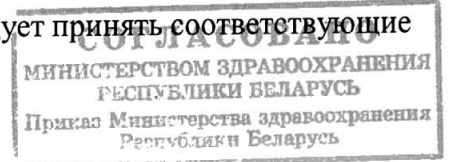
Использование с продуктами, богатыми тирамином

Важно рекомендовать пациентам не употреблять большого количества продуктов, богатых тирамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные виды взаимодействия»).

Суперинфекция

Влияние терапии линезолидом на нормальную флору в клинических испытаниях не оценивалось. Использование антибиотиков может иногда приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, во время клинических исследований приблизительно у 3% пациентов, получавших рекомендуемые дозы линезолида, определялся лекарственно-ассоциированный

кандидоз. Если во время лечения развивается суперинфекция, следует принять соответствующие меры.



Отдельные группы пациентов

Линезолид следует использовать с особой осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Рекомендуется назначать линезолид пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени только тогда, когда предполагаемая польза превышает теоретический риск (см. разделы «Способ применения и режим дозирования» и «Фармакокинетика»).

Нарушение репродуктивной функции

Линезолид обратимо снижал репродуктивную функцию и вызывал изменения морфологии спермы у взрослых самцов крыс при уровнях воздействия приблизительно равным ожидаемым у людей. Обратимое снижение подвижности сперматозоидов и изменения морфологии сперматозоидов наблюдалось у крыс, получавших лечение с 22 до 35 дня в постнатальный период. Возможные эффекты линезолида на репродуктивную систему мужчин не известны (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Гипогликемия

Постмаркетинговые случаи симптоматической гипогликемии были зарегистрированы у пациентов с сахарным диабетом на фоне применения инсулина или пероральных гипогликемических средств при лечении линезолидом, обратимым неселективным ингибитором МАО.

Некоторые ингибиторы МАО были связаны с эпизодами гипогликемии у пациентов с диабетом, получавших инсулин или гипогликемические средства. Хотя причинно-следственная связь между линезолидом и гипогликемией не была установлена, пациентов с диабетом следует предупреждать о возможных гипогликемических реакциях при применении линезолида.

Если возникает гипогликемия, может потребоваться уменьшение дозы инсулина или перорального гипогликемического средства или прекращение приема внутрь гипогликемического средства, введения инсулина или линезолида.

Клинические исследования

Безопасность и эффективность линезолида при назначении на срок более 28 дней не установлены.

В контролируемых клинических исследованиях не участвовали пациенты с синдромом диабетической стопы, пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Таким образом, опыт применения линезолида при лечении этих состояний ограничен.

Вспомогательные вещества

Данное лекарственное средство содержит 0,41 мг натрия (основного компонента поваренной соли, используемой для приготовления пищи) в каждом миллилитре раствора. 300 мл раствора содержит 123 мг натрия, что эквивалентно 6,15% от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления натрия для взрослых, составляющего 2 г.

Данное лекарственное средство также содержит 15,0 г глюкозы в 300 мл раствора. Это следует учитывать при применении у пациентов с сахарным диабетом.



Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Недостаточно данных по использованию линезолида у беременных женщин. Исследования на животных продемонстрировали токсическое воздействие на репродуктивную функцию (см. «Доклинические данные по безопасности»). Существует потенциальный риск для человека. Линезолид следует применять во время беременности только при явной необходимости, если потенциальная польза от терапии перевешивает возможные риски.

Грудное вскармливание

Исследования у животных показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, и, соответственно, грудное вскармливание должно быть прекращено до начала лечения и на всем протяжении приема лекарственного средства.

Фертильность

В исследованиях на животных линезолид вызывал снижение фертильности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентов следует предупреждать о возможности возникновения головокружения или симптомов нарушения зрения во время применения линезолида (см. разделы «Меры предосторожности», «Побочное действие»). Им не рекомендуется водить транспортные средства или эксплуатировать механизмы при возникновении какого-либо из этих симптомов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные виды взаимодействия

Возможность совместного применения с другими лекарственными средствами и конечный клинический эффект их взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО). Имеются очень ограниченные данные исследований взаимодействия лекарственных средств и безопасности линезолида при введении пациентам, принимающим сопутствующие лекарственные средства, способные ингибировать МАО. Таким образом, линезолид не рекомендуют использовать в этих обстоятельствах, если невозможно организовать тщательное наблюдение и мониторинг за состоянием пациента.

Возможное взаимодействие, приводящее к повышению артериального давления

У здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид усиливал повышение артериального давления (АД), вызванное псевдоэфедрином и гидрохлоридом фенилпропаноламина. Совместное применение линезолида с псевдоэфедрином или фенилпропаноламином приводило к среднему увеличению систолического артериального давления на 30-40 мм.рт.ст., по сравнению с увеличением на 11-15 мм.рт.ст. при применении только линезолида, 14-18 мм.рт.ст. при применении псевдоэфедрина или только фенилпропаноламина и 8-11 мм.рт.ст. при применении плацебо. Подобные исследования у субъектов с артериальной гипертензией не проводились. Для достижения желаемого отклика при совместном приеме с линезолидом рекомендуется с осторожностью титровать дозы лекарственных средств с вазопрессивным действием, включая дофаминергические средства.

Возможное взаимодействие с серотонинергическими средствами

Возможное взаимодействие линезолида с декстрометорфаном изучено на здоровых добровольцах. Субъектам вводили декстрометорфан (две дозы по 20 мг с интервалом в 4 часа) с линезолидом или без него. Не наблюдалось проявлений серотонинового синдрома (спутанность сознания, делирий, беспокойство, тремор, покраснение, потоотделение и гиперпирексия) у здоровых субъектов, получавших линезолид и декстрометорфан.

В пострегистрационном периоде зарегистрировано одно сообщение о пациенте, испытывающем проявления, схожие с серотониновым синдромом, при приеме линезолида и декстрометорфана. Данные проявления разрешились после прекращения приема обоих лекарственных средств.

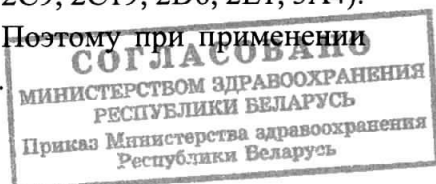
Во время клинического применения линезолида совместно с серотонинергическими средствами, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), сообщалось о случаях возникновения серотонинового синдрома. Поэтому, несмотря на то что совместное применение линезолида и серотонинергических средств противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), ведение пациентов, которые нуждаются в лечении линезолидом и серотонинергическими средствами, описано в разделе «Меры предосторожности».

Применение с продуктами, богатыми тирамином

У субъектов, получавших как линезолид, так и менее 100 мг тирамина, не наблюдалось значимого прессорного отклика. Это говорит о том, что необходимо лишь избегать употребления чрезмерного количества пищи и напитков с высоким содержанием тирамина, например, зрелого сыра, дрожжевых экстрактов, недистиллированных алкогольных напитков и ферментированных соевых продуктов, таких как соевый соус.

Лекарственные средства, метаболизируемые цитохромом P450

Метаболизация линезолида ферментной системой цитохрома P450 (CYP) не обнаруживается, и он не подавляет клинически значимые CYP изоформы человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично, линезолид не индуцирует изоферменты P450 у крыс. Поэтому при применении линезолида не ожидается CYP450 - индуцированных взаимодействий.



Рифампицин

Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида было изучено на шестнадцати здоровых взрослых добровольцах мужского пола, которым вводили 600 мг линезолида два раза в сутки в течение 2,5 дней, с введением и без введения 600 мг рифампицина один раз в сутки в течение 8 дней. Рифампицин понижает C_{max} (максимальная концентрация в плазме) и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») линезолида в среднем на 21% [90% ДИ: 15; 27] и 32% [90% ДИ: 27; 37] соответственно. Механизм этого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

Варфарин

При добавлении варфарина к терапии линезолидом в равновесном состоянии, наблюдалось 10% снижение среднего максимального МНО (международного нормализованного отношения) в сочетании с 5% снижением AUC. Данных от пациентов, принимавших варфарин и линезолид, не достаточно для оценки клинической значимости этих наблюдений, если таковая имеется.

Несовместимость

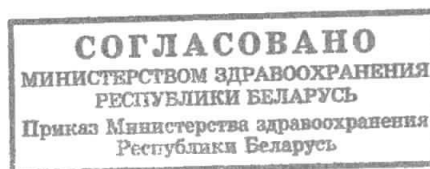
Не следует добавлять другие лекарственные средства в данный раствор для инфузий. Если необходимо применять линезолид одновременно с другими лекарственными средствами, каждое лекарственное средство следует применять по отдельности в соответствии с его собственными

указаниями по применению. Если один внутривенный катетер следует использовать для последовательной инфузии нескольких лекарственных средств, катетер следует промыть до и после введения линезолида при помощи совместимого инфузионного раствора.

Имеются данные о физической несовместимости линезолида со следующими лекарственными средствами: амфотерицином В, хлорпромазина гидрохлоридом, диазепамом, пентамидина изетионатом, эритромицина лактобионатом, фенитоином натрия и сульфаметоксазолом/триметопримом. Кроме того, линезолид химически несовместим с цефтриаксоном натрия.

Совместимые растворы для инфузий

- 5% раствор глюкозы для инъекций
- 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций
- раствор Рингера-Локка для инъекций.



Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После вскрытия: с микробиологической точки зрения, лекарственное средство следует использовать незамедлительно, если только метод вскрытия не исключает риск микробной контаминации. Если препарат не используется непосредственно после вскрытия упаковки, соблюдение срока и условий хранения является ответственностью потребителя.

Условия хранения

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

Замораживание лекарственного средства не допускается.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 100, 200, 300 мл в бутылки полиэтиленовые без колпачка или с колпачком.

По 1 бутылке в пачке из картона вместе с инструкцией по применению.

Информация о производителе (заявителе):

СООО «НАТИВИТА»

Республика Беларусь, 211361, Витебская область, г.п. Бешенковичи, ул. Строителей, 3.

Тел./факс: +375213163164

E-mail: info@nativita.com

Информацию о нежелательных реакциях направлять на электронный адрес: pv@nativita.com