

УТВЕРЖДЕНО  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
03.01.2012 № 2  
Регистрационное удостоверение  
№ UA/11948/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины

19.08.2015 № 527

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного средства

ЛИНЕЗОЛИДИН  
(LINEZOLIDIN)

**Состав:**

действующее вещество: linezolid;

1 мл раствора содержит линезолид 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрат, кислота лимонная безводная, глюкозы моногидрат, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инфузий.

**Основные физико-химические свойства:** прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения. Код АТХ J01X X08.

**Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.**

Линезолидин является синтетическим антибактериальным средством, который относится к новому классу противомикробных препаратов – оксазолидинонов. *In vitro* активен против аэробных грамположительных, грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолидин селективно ингибирует синтез белков в бактериальных клетках путем уникального механизма действия. В частности, он связывается с участком на бактериальной рибосоме (23S субъединица с 50S) и препятствует образованию функционального 70S иницирующего комплекса, который является важным компонентом процесса трансляции.

К линезолиду чувствительны следующие микроорганизмы: грамположительные аэробы *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*\*, *Staphylococcus aureus*\*; коагулазоотрицательные стафилококки *Streptococcus agalactiae*\*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, стрептококки группы С, стрептококки группы G; грамположительные анаэробы *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus sp.*

Резистентные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species* *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas sp.*

**Фармакокинетика.**

Средние показатели фармакокинетики линезолида у взрослых после однократного и многократного перорального и внутривенного применения препарата представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Средние (стандартное отклонение) показатели фармакокинетики линезолида у взрослых

Доза линезолида	$C_{\max}$ , мкг/мл	$C_{\min}$ , мкг/мл	$T_{\max}$ , ч	AUC *, мкг•ч/мл	$t_{1/2}$ ч	CL, мл/мин
Таблетки по 400 мг однократная доза †	8,10 (1,83)	---	1,52 (1,01)	55,10 (25,00)	5,20 (1,50)	146 (67)
каждые 12 часов	11,00 (4,37)	3,08 (2,25)	1,12 (0,47)	73,40 (33,50)	4,69 (1,70)	110 (49)
Таблетки по 600 мг однократная доза	12,70 (3,96)	---	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
каждые 12 часов	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)
600 мг, внутривенная инъекция ‡ однократная доза	12,90 (1,60)	---	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
каждые 12 часов	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
600 мг, пероральная суспензия однократная доза	11,00 (2,76)	---	0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (1,71)	141 (45)

\*AUC для однократной дозы –  $AUC_{0-\infty}$ ; для многократной дозы –  $AUC_{0-\tau}$ .

† Данные нормализованы к дозе 375 мг.

‡ Данные нормализованы к дозе 625 мг, внутривенная доза вводилась с помощью инфузии продолжительностью 0,5 ч.

 $C_{\max}$  – максимальная концентрация препарата в плазме крови;  $C_{\min}$  – минимальная концентрация в плазме крови;  $T_{\max}$  – время достижения  $C_{\max}$ ; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»;  $t_{1/2}$  – период полувыведения; CL – системный клиренс.

### Абсорбция

Линезолид интенсивно всасывается после перорального применения. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 1-2 часа после применения, а абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Поэтому линезолид можно применять перорально или внутривенно без коррекции дозы.

Линезолид можно применять независимо от приема пищи. Время до достижения максимальной концентрации увеличивается с 1,5 до 2,2 часа, и  $C_{\max}$  снижается примерно на 17 % при применении линезолида с пищей с высоким содержанием жиров. Однако общая экспозиция, которая оценивается по  $AUC_{0-\infty}$ , подобная в обоих случаях.

### Распределение

Исследования фармакокинетики показали, что линезолид быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Примерно 31 % линезолида связывается с белками плазмы крови, и это не зависит от концентрации препарата. Объем распределения линезолида в равновесном состоянии у здоровых взрослых добровольцев в среднем 40-50 л.

Концентрации линезолида определялись в разных жидкостях с участием ограниченного числа участников в исследованиях фазы 1 после многократного введения линезолида. Отношение концентрации линезолида в слюне к концентрации в плазме крови составляло 1,2:1, а отношение концентрации линезолида в поте к концентрации в плазме крови - 0,55: 1.

## Метаболизм

Линезолид преимущественно метаболизируется путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных производных карбоновой кислоты с разомкнутым кольцом: метаболита амино-токсиуксусной кислоты (А) и метаболита гидроксизтилглицина (В). Предполагается, что метаболит А образуется ферментативным путем, тогда как образование метаболита В опосредуется неферментативным механизмом, включающим химическое окисление в условиях *in vitro*. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что линезолид минимально метаболизируется с возможным участием в этом процессе системы цитохрома человека P450. Однако метаболические пути для линезолида до конца не изучены.

## Выведение

Непочечный клиренс составляет примерно 65 % общего клиренса линезолида. В равновесном состоянии около 30 % дозы препарата обнаруживается в моче в виде линезолида, 40 % - в виде метаболита В и 10 % - в виде метаболита А. Средний почечный клиренс линезолида составляет 40 мл/мин, что указывает на канальцевую реабсорбцию. Линезолид в кале практически не определяется, тогда как примерно 6 % дозы препарата обнаруживается в кале в виде метаболита В и 3 % - в виде метаболита А.

Незначительная нелинейность клиренса наблюдалась при повышении дозы линезолида, что, очевидно, является следствием более низкого почечного и непочечного клиренса этого препарата при его более высоких концентрациях. Однако эта разница в клиренсе была незначительна и не влияла на воображаемый период полувыведения.

## **Клинические характеристики.**

### **Показания.**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами анаэробных или аэробных грамположительных микроорганизмов, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как:

- госпитальная пневмония;
- негоспитальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и ее структур, в особенности инфекции на фоне диабетической стопы без сопутствующего остеомиелита, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительными и метициллинрезистентными изолятами), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложненные инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительными изолятами) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные энтерококками, включая резистентные к ванкомицину штаммы *Enterococcus faecium* и *faecalis*.

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

### **Противопоказания.**

Известная гиперчувствительность к линезолиду или к любому другому компоненту препарата. Линезолидин не следует применять пациентам, принимающим какие-либо препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), или в течение двух недель после приема таких препаратов.

За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, Линезолидин не следует назначать пациентам с такими сопутствующими клиническими состояниями или сопутствующим приемом нижеуказанных препаратов:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, пизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ<sub>1</sub> рецепторов серотонина (триптаны), прямые и не прямые симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или буспирон.



## *Особые меры безопасности.*

### Миелосупрессия.

Сообщалось о возникновении миелосупрессии (включая анемию, лейкопению, панцитопению и тромбоцитопению) у пациентов, принимающих линезолид. После отмены линезолида показатели измененных параметров крови возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Вероятно, что риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском возникновения патологических изменений крови по сравнению с более молодыми пациентами. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (независимо от того, проходят ли они процедуры диализа) возможно повышение частоты развития тромбоцитопении. Таким образом, тщательный мониторинг формулы крови необходим у таких пациентов: пациенты с уже существующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией; пациенты, получающие сопутствующие препараты, способные снижать уровень гемоглобина, уменьшать количество форменных элементов крови или отрицательно влиять на количество или функциональную активность тромбоцитов; пациенты с тяжелой формой почечной недостаточности; пациенты, курс лечения которых длится более 10-14 дней. Применять линезолид для лечения таких пациентов желателен только в сочетании с тщательным контролем уровня гемоглобина, общего анализа крови и, по возможности, количества тромбоцитов.

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

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

В группе пациентов, получавших линезолид в течение более чем 28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения), наблюдалось повышение частоты возникновения серьезной анемии. Такие пациенты чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии с потребностью в переливании крови также сообщали в постмаркетинговом периоде. Такая анемия чаще возникала у пациентов, получавших линезолид в течение более чем 28 дней.

Также в постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях сидеробластной анемии. В случаях, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получали линезолид в течение более чем 28 дней. После отмены линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате проведения лечения анемии или даже без лечения.

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

Частота смертности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами, была сравнимой между группой в пациентов, которым применяли линезолид и группой лечения ванкомицином/диклоксациллином/оксациллином (коэффициент несовпадения 0,96, 95% доверительный интервал 0,58-1,59), но группе лечения линезолидом частота смертности была значительно выше у пациентов с любым другим возбудителем (кроме грамположительных) или отсутствием возбудителей на исходном уровне (коэффициент несовпадения 2,48, 95% доверительный интервал 1,38-4,46). В ходе исследования в группе лечения линезолидом была больше численность пациентов, у которых в течение исследования развились грамотрицательные инфекции, а также пациентов, умерших от инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, и от полимикробных инфекций. Таким образом, при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с

установленной или подозреваемой ассоциированной инфекцией грамотрицательными возбудителями линезолид следует применять только при отсутствии других вариантов лечения (см. раздел «Показания»). При таких обстоятельствах необходимо начинать параллельное лечение грамотрицательной инфекции.

#### Диарея и колит, связанные с применением антибиотиков

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

#### Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления

За исключением случаев, когда возможно наблюдение за пациентами относительно вероятного повышения артериального давления, линезолид не следует назначать пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или сопутствующим приемом таких типов лекарственных средств, как: прямые и непрямые симпатомиметики (например псевдоэфедрин), вазопрессоры (например эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические средства (например дофамин, добутамин).

#### Лактоацидоз

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

#### Дисфункция митохондрий

Линезолид подавляет митохондриальный синтез белков. В результате этого угнетения могут развиваться такие побочные реакции, как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая и зрительного нерва). Эти явления более распространены при применении препарата в течение более чем 28 дней.

#### Серотониновый синдром

Поступали спонтанные сообщения о развитии серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)). Таким образом, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. «Противопоказания»), за исключением случаев, когда применение как линезолида, так и одновременное с ним применение серотонинергических препаратов имеет решающее значение. В таких случаях пациент должен находиться под тщательным наблюдением с целью выявления симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае возникновения таких симптомов врач должен рассмотреть возможность отмены того или иного препарата. После отмены серотонинергического препарата возможно возникновение симптоматики отмены.

#### Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

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

направить пациента к офтальмологу, если необходимо. Если пациент принимает Линезолидин течение более чем рекомендованные 28 дней, необходимо регулярно проверять зрение. В случае развития периферической нейропатии или нейропатии зрительного нерва необходимо взвесить пользу дальнейшего лечения Линезолидином и потенциальные риски. Возможен рост рисков развития нейропатии при применении линезолида у пациентов, получающих или недавно получавших терапию антибактериальными препаратами для лечения туберкулеза.

#### Судороги

Сообщалось о случаях судорог. В большинстве случаев сообщали о таком факторе риска, как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачу о возникавших ранее судорогах.

#### Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет угнетающего влияния. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов и исследований безопасности линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида пациентам с основными заболеваниями и/или сопутствующим лечением препаратами, при которых возникают определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение линезолида при таких обстоятельствах не рекомендуется, если невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами

Пациентам следует рекомендовать избегать употребления большого количества продуктов, обогащенных тирамином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Суперинфекция

Влияние линезолида на нормальную микрофлору изучалось во время клинических испытаний. Применение антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, примерно у 3% пациентов, получавших линезолид в рекомендованных дозах, в течение клинических исследований наблюдалось возникновение кандидоза, связанного с применением препарата. В случае возникновения суперинфекции во время лечения следует принимать соответствующие меры.

#### Особые группы пациентов

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает теоретический риск (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применять линезолид для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется только в ситуациях, когда ожидаемая польза больше за теоретический риск (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нет необходимости в коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента.

#### Нарушение фертильной функции

О возможности влияния линезолида на репродуктивную функцию мужчин не сообщалось.

#### Клинические испытания

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

В контролируемых клинических испытаниях не участвовали пациенты с диабетическими поражениями стоп, пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Соответственно, опыт применения линезолида для лечения таких состояний ограничен.

#### Вспомогательные вещества

Препарат содержит глюкозу. Это следует учитывать при лечении пациентов с сахарным диабетом или другими состояниями, связанными с непереносимостью глюкозы.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

#### Ингибиторы моноаминоксидазы



Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида пациентам, получающим терапию препаратами, которые создают определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение линезолида при таких обстоятельствах не рекомендуется, если невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особые меры безопасности»).

#### Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению артериального давления.

У здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид увеличивает повышение артериального давления, вызванное псевдоэфедрином и фенилпропаноламида гидрохлоридом. Комбинированное введение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламида гидрохлорида приводит к повышению систолического артериального давления в среднем на 30-40 мм рт. ст. по сравнению с повышением на 11-15 мм рт. ст. под влиянием исключительно линезолида, на 14-18 мм рт. ст. под влиянием исключительно псевдоэфедрина или фенилпропаноламина и на 8-11 мм рт. ст. при применении плацебо. Аналогичные исследования с участием пациентов с артериальной гипертензией не проводились. Рекомендуется тщательно подбирать дозы препаратов, которые проявляют вазопрессорное влияние, включая дофаминергические препараты, чтобы получить желаемый результат при комбинированном применении линезолида с этими препаратами.

#### Потенциальные серотонинергические взаимодействия.

Потенциальные взаимодействия лекарственных препаратов изучали в исследовании с участием здоровых добровольцев. Участники получали декстрометорфан (две дозы по 20 мг с интервалом в 4 часа) в комбинации с линезолидом или без него. У здоровых добровольцев, получавших линезолид и декстрометорфан, не наблюдались проявления серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, патологический румянец, усиленное потоотделение, гиперпирексия).

Опыт постмаркетингового применения: было получено одно сообщение о возникновении проявлений, подобных проявлений серотонинового синдрома, у пациента, принимавшего линезолид и декстрометорфан; эти проявления исчезли после отмены обоих препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI)),

В течение клинического применения линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI)), описаны случаи развития серотонинового синдрома. Таким образом, хотя комбинированное применение этих препаратов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), лечение пациентов, для которых лечение как линезолидом, так и серотонинергическими препаратами имеет решающее значение, описано в разделе «Особые меры безопасности».

#### Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами.

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

#### Препараты, метаболизирующиеся с помощью цитохрома P450.

Линезолид не является индуктором цитохрома P450 (CYP450). Кроме того, линезолид не ингибирует активность клинически значимых изоформ CYP (например 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) у человека. Поэтому не ожидается воздействия линезолида на фармакокинетику других лекарственных средств, которые метаболизируются этими основными ферментами.

Одновременное применение линезолида существенно не влияет на фармакокинетические характеристики (S)-варфарина, который активно метаболизируется с помощью CYP2C9. Такие лекарственные средства, как варфарин и фенитоин, которые являются субстратами CYP2C9, можно применять вместе с линезолидом без изменения режима дозирования.

#### Сильные индукторы CYP 3A4.

Рифампицин. Одновременное применение рифампина и линезолида приводило к снижению  $C_{max}$  линезолида на 21 % и снижению  $AUC_{0-12}$  линезолида на 32 %. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена. Механизм этого взаимодействия полностью не изучен и может быть связан с индукцией печеночных ферментов. Другие сильные индукторы

печеночных ферментов (например карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) могут вызвать подобное или менее сильное снижение экспозиции линезолида.

**Антибиотики.** Фармакокинетика линезолида или азтреонама не изменяется при одновременном применении этих препаратов.

**Азтреонам.** Фармакокинетика линезолида или гентамицина не изменяется при одновременном применении этих препаратов.

**Гентамицин.** Фармакокинетика линезолида или гентамицина не изменяется при одновременном применении этих препаратов.

**Антиоксиданты.** При одновременном применении с витамином С или витамином Е проводить коррекцию дозы линезолида не рекомендуется.

**Особенности применения.**

**Применение в период беременности или кормления грудью.**

**Применение во время беременности.** Нет адекватных данных относительно применения препарата Линезолидин беременным женщинам. Результаты исследований на животных продемонстрировали наличие репродуктивной токсичности. Существует потенциальный риск для человека. Линезолидин не следует принимать в период беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

**Применение во время кормления грудью.** Результаты исследований на животных показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Поэтому, следует прекратить кормление грудью во время лечения препаратом.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.**

Необходимо предупреждать пациентов о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (см. раздел «Особые меры безопасности» и «Побочные реакции») во время приема линезолида и рекомендовать им не управлять автомобилем и не работать с другими механизмами в случае возникновения указанных симптомов.

**Способ применения и дозы.**

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на чувствительность к линезолиду.

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

Таблица 2

Показания	Доза и способ применения		Рекомендованная длительность лечения (суток подряд)
	Пациенты детского возраста† (от рождения до 11 лет)	Взрослые и дети Старше 12 лет	
Госпитальная пневмония	10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов	600 мг внутривенно каждые 12 часов	10–14
Негоспитальная пневмония (в частности формы, сопровождающиеся бактериемией)			
Осложненные инфекции кожи и ее структур			
Инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину,	10 мг/кг внутривенно каждые 8 часов	600 мг внутривенно каждые 12 часов	14–28



частности инфекции, сопровождающиеся бактериемией			
Неосложненные инфекции кожи и ее структур	< 5 лет: 10 мг/кг перорально каждые 8 часов. 5–11 лет: 10 мг/кг перорально каждые 12 часов	Взрослые: 400 мг перорально каждые 12 часов. Дети: 600 мг перорально каждые 12 часов	10–14

† Новорожденные в возрасте <7 дней. Большинство недоношенных новорожденных в возрасте <7 дней (<34 недель гестации) имеют более низкие показатели системного клиренса линезолида и более высокие показатели AUC, чем большинство доношенных новорожденных и детей старшего возраста. Лечение таких новорожденных следует начинать с дозы 10 мг/кг каждые 12 часов. Для новорожденных с недостаточным клиническим ответом на препарат можно рассмотреть возможность применения дозы 10 мг/кг каждые 8 часов. Все пациенты в возрасте до 7 дней должны получать дозу 10 мг/кг каждые 8 часов.

Указания по применению. Не использовать упаковки, целостность в которых нарушена. Инфузия осуществляется в течение 30-120 минут.

При одновременном введении препарата Линезолидин для внутривенных инъекций с другим лекарственным средством каждый препарат следует вводить отдельно, в соответствии с рекомендованной дозой и способом применения каждого лекарственного средства.

При использовании одной внутривенной системы для последовательного ввода нескольких препаратов эту систему до и после введения препарата Линезолидин для внутривенных инфузий следует промыть инфузионным раствором, совместимым с Линезолидином и с другим препаратом, который вводится через эту систему.

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

#### Основные случаи несовместимости

Возникла физическая несовместимость, когда линезолид для внутривенных инъекций вводили через Y-образный соединитель совместно с такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, пентамидина изотионат, эритромицина лактобионат, фенитоин натрия и триметоприм-сульфаметоксазол. Кроме того, линезолид для внутривенных инъекций был химически несовместим с цефтриаксоном натрия.

Применение пациентам пожилого возраста. Коррекция дозы не требуется.

Применение пациентам с почечной недостаточностью (в частности с клиренсом креатинина <30 мл/мин). Фармакокинетика линезолида не изменяется у пациентов с какой-либо степенью почечной недостаточности; однако два основных метаболита линезолида кумулируются у пациентов с почечной недостаточностью с увеличенным их накоплением у пациентов с большей степенью тяжести почечной дисфункции. Независимо от функции почек достигались одинаковые концентрации линезолида в плазме крови, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется проводить коррекцию дозы. Однако, учитывая отсутствие информации о клинической значимости накопления основных метаболитов, следует взвесить применение линезолида пациентам с почечной недостаточностью и потенциальные риски накопления таких метаболитов. И линезолид, и два метаболита выводятся путем гемодиализа. Информация о влиянии перитонеального диализа на фармакокинетику линезолида отсутствует. Поскольку через 3 часа после введения препарата примерно 30 % дозы выводится в течение 3-часового сеанса гемодиализа, пациентам, которые получали подобное лечение, линезолид следует назначать после гемодиализа.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью. Клинические данные по этому вопросу ограничены, поэтому рекомендуется назначать линезолид только тогда, когда ожидаемое преимущество от лечения выше потенциального риска.

#### Дети.

Применяют с первых дней жизни.

У детей в возрасте от 12 до 17 лет фармакокинетика линезолида аналогична таковой у взрослых при применении препарата в дозе 600 мг. Таким образом, у детей, получающих препарат в дозе 600 мг каждые 12 ч ежедневно, будет наблюдаться такая же экспозиция, как и у взрослых пациентов при приеме препарата в той же дозе.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет назначение препарата в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов ежедневно обеспечивает экспозицию, которая приближается к достигаемой у взрослых при назначении препарата в дозе 600 мг дважды в сутки.

У новорожденных в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида (из расчета на 1 кг массы тела) быстро возрастает в течение первой недели жизни. Таким образом, у новорожденных, получающих препарат в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов ежедневно, наблюдается более высокая системная экспозиция препарата в первый день после рождения. Однако не ожидается чрезмерной кумуляции препарата в организме при такой дозировке в течение первой недели жизни младенца (вследствие быстро повышающегося клиренса препарата в течение первых 7 дней жизни) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Передозировка.

Специфического антидота нет.

Не было зарегистрировано случаев передозировки.

В случае передозировки показано симптоматическое лечение с проведением мероприятий по поддержке уровня клубочковой фильтрации. Около 30 % принятой дозы препарата выводится в течение 3 ч гемодиализа, но нет данных относительно выведения линезолида во время процедур перитонеального диализа или гемоперфузии. Два первичных метаболита линезолида также выводятся путем гемодиализа.

### Побочные реакции.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1 000, <1/100), единичные (> 1/10 000, <1/1 000), редкие (<1/10 000) и частота неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

Таблица 2

Классы систем и органов	Часто	Нечасто	Единичные	Редкие	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	кандидоз (в частности оральный и вагинальный) или грибковые инфекции	вагинит			антибиотико-ассоциированные колиты, включая псевдомембранозный
Расстройства со стороны кровообращения и лимфатической системы		эозинофилия лейкопения нейтропения тромбоцитопения			миелосупрессия, панцитопения, анемия, сидеробластическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы					анафилаксия
Расстрой-					лактоацидоз, гипонатриемия

ства со стороны метаболизма и питания					
Психические расстройства		бессонница			
Неврологические расстройства	головная боль, перверсии вкуса (металлический привкус)	головокружение, гипостезия, парестезия			серотониновый синдром, судороги, периферическая невропатия
Расстройства со стороны органов зрения		ухудшение зрения			зрительная невропатия, неврит зрительного нерва, потеря зрения, изменение зрительного ощущения, изменение восприятия цвета, дефект поля зрения
Расстройства со стороны органов слуха и лабиринта		звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца			аритмия (тахикардия)		
Сосудистые расстройства		Артериальная гипертензия, флебит, тромбофлебит	Транзиторная ишемическая атака		
Желудочно-кишечные расстройства	диарея, тошнота, рвота	локальная или общая боль в животе, запор, сухость во рту, диспепсия, гастрит, глоссит, ослабление стула, панкреатит, стоматит, расстройства или изменения цвета языка			обесцвечивание поверхности зубов



Расстройства гепатобилиарной системы	аномальные функциональные печеночные пробы, повышение уровня АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы	повышение общего билирубина			
Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки		дерматит, чрезмерное потоотделение, зуд, сыпь, крапивница			буллезные поражения кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, ангиоэдема, аллопеция
Расстройства со стороны почек и мочевыделительной системы	повышение азота мочевины крови	полиурия, повышение креатинина	почечная недостаточность		
Нарушения репродуктивной системы и молочных желез		вульвовагинальные нарушения			
Общие нарушения и нарушения в месте введения		усталость, лихорадка, боль в месте инъекции, жажда, локализованная боль			
Исследования	Биохимия: повышение ЛДГ, креатининкиназы, липазы, амилазы или глюкозы без голодания; снижение общего белка, альбумина, натрия и кальция; повышение или снижение калия или бикарбоната.  Гематология: повышение содержания	Биохимия: повышение натрия или кальция; снижение глюкозы без голодания; повышение или снижение хлоридов.  Гематология: повышение количества ретикулоцитов; снижение			

нейтрофилов или эозинофилов; снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов; повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов.	количества нейтрофилов.			
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------	--	--	--

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке до использования. Не хранить в холодильнике и не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 300 мл в бутылке, по одной бутылке в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту

**Производитель.** ООО фирма «Новофарм-Биосинтез».

**Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.**  
Украина, 11700, г. Новоград-Волынский, ул. Житомирская, 38.

**Заявитель.** ПАО «Галичфарм».

**Местонахождение заявителя и его адрес места ведения деятельности.**  
Украина, 79024, г. Львов, ул. Опрышковская, 6/8.

**Дата последнего пересмотра.**



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу

