

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛІНЕЗОЛІДИН**  
**(LINEZOLIDIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* linezolid;

1 таблетка містить лінезоліду у перерахуванні на 100 % речовину 600 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; суміш для покриття «Aquarius Preferred HSP BPP218011», що містить гідроксипропілметилцелюлозу, титану діоксид (Е 171), коповідон, полідекстрозу, поліетиленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, овальної форми, з двоопуклою поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X X08.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Загальні характеристики.

Лінезолід – синтетична речовина, що належить до нового класу антимікробних засобів – оксазолідинонів. Він виявляє активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід вибірково пригнічує синтез білків бактерій через унікальний механізм дії. Він безпосередньо зв'язується із рибосомами бактерій (23S з 50S субодиниць) та перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компонента процесу трансляції).

Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні стосовно до деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.

Чутливі мікроорганізми

Грампозитивні аеробні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*\*, *Staphylococcus aureus*\*, коагулазонегативні стафілококи, *Streptococcus agalactiae*\*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, *Group C streptococci*, *Group G streptococci*.

Грампозитивні анаеробні мікроорганізми: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*.

Резистентні мікроорганізми: *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species*.

\*Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих штамів згідно з затвердженими показаннями.

Хоча лінезолід демонструє деяку активність *in vitro* проти *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, недостатньо даних для підтвердження клінічної ефективності в цих випадках.

### Перехресна резистентність

Механізм дії лінезоліду відрізняється від такого інших класів антибіотиків. Дослідження клінічних штамів (метицилінрезистентних стафілококів, ванкоміцинрезистентних ентерококів, а також пеніцилін- та еритроміцинрезистентних стрептококів) *in vitro* показують, що лінезолід зазвичай активний відносно мікроорганізмів, стійких до одного чи декількох інших класів антимікробних агентів.

Стійкість до лінезоліду пов'язана з точковими мутаціями в 23S рНК.

### *Фармакокінетика.*

Лікарський засіб Лінезолідин містить лінезолід, що є біологічно активною речовиною та метаболізується до неактивних похідних.

### Абсорбція

Лінезолід інтенсивно всмоктується після перорального застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години після застосування, а абсолютна біодоступність препарату становить близько 100 %. Тому лінезолід можна застосовувати перорально або внутрішньовенно без корекції дози. Лінезолід можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Час до досягнення максимальної концентрації збільшується з 1,5 до 2,2 години, а  $C_{max}$  знижується приблизно на 17 % при застосуванні лінезоліду з їжею з високим вмістом жирів. Проте загальна експозиція, яка оцінюється за  $AUC_{0-\infty}$ , подібна в обох випадках.

### Розподіл

Дослідження фармакокінетики показали, що лінезолід швидко розподіляється у тканинах з доброю перфузією. Приблизно 31 % лінезоліду зв'язується з білками плазми крові, і це не залежить від концентрації препарату. Об'єм розподілу лінезоліду у рівноважному стані у здорових дорослих добровольців становить у середньому 40–50 л. Після багатократного введення концентрацію лінезоліду визначали в різних рідинах в обмеженій кількості учасників–добровольців у дослідженнях фази 1. Відношення концентрації лінезоліду в сніжці до концентрації у плазмі крові становило 1,2:1, а відношення концентрації лінезоліду в поті до концентрації у плазмі крові – 0,55:1.

### Метаболізм

Лінезолід переважно метаболізується шляхом окислення морфолінового кільця з утворенням двох неактивних похідних карбонової кислоти з розімкненим кільцем: метаболіту аміноетоксіоцтової кислоти (А) і метаболіту гідроксіетилгліцину (В). Передбачається, що метаболіт А утворюється ферментативним шляхом, тоді як утворення

метаболіту В опосередковується неферментативним механізмом, що включає хімічне окислення в умовах *in vitro*. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що лінезолід мінімально метаболізується з можливою участю у цьому процесі системи цитохрому людини P450. Проте метаболічні шляхи лінезоліду до кінця не вивчені.

### Виведення

Нирковий кліренс становить приблизно 65 % від загального кліренсу лінезоліду. У рівноважному стані приблизно 30 % дози препарату виявляється в сечі у вигляді лінезоліду, 40 % – у вигляді метаболіту В і 10 % – у вигляді метаболіту А. Середній нирковий кліренс лінезоліду становить 40 мл/хв, що вказує на канальцеву реабсорбцію. Лінезолід у калі практично не визначається, тоді як приблизно 6 % дози препарату виявляється в калі у вигляді метаболіту В і 3 % – у вигляді метаболіту А. Незначна нелінійність кліренсу спостерігалася при підвищенні дози лінезоліду, що, очевидно, є наслідком нижчого ниркового і ниркового кліренсу цього препарату при його вищих концентраціях. Проте ця різниця у кліренсі була незначна і не впливала на уявний період напіввиведення.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Фармакокінетика лінезоліду не змінюється у пацієнтів з будь-яким ступенем ниркової недостатності; проте два основні метаболіти лінезоліду кумулюються у пацієнтів з нирковою недостатністю зі збільшенням їх накопичення у пацієнтів з вищим ступенем тяжкості ниркової дисфункції. Фармакокінетика лінезоліду та двох його метаболітів також була досліджена у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які знаходяться на гемодіалізі. У дослідженні ТСНН 14 пацієнтів отримували 600 мг лінезоліду кожні 12 годин протягом 14,5 дня. Оскільки незалежно від функції нирок досягалися однакові концентрації лінезоліду у плазмі крові, для пацієнтів з нирковою недостатністю не рекомендується проводити корекцію дози. Проте, враховуючи відсутність інформації про клінічну значущість накопичення основних метаболітів, слід зважити доцільність застосування лінезоліду пацієнтам при наявності ниркової недостатності і потенційних ризиків накопичення таких метаболітів. І лінезолід, і два метаболіти виводяться за допомогою гемодіалізу. Інформація про вплив перитонеального діалізу на фармакокінетику лінезоліду відсутня.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Фармакокінетика лінезоліду не змінювалася у 7 пацієнтів з порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості (клас А або Б за шкалою Чайлда–П'ю). На підставі наявних даних для пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості коригування дози не рекомендоване. Фармакокінетика у пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня не оцінювалася.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як:

- нозокоміальна пневмонія;
- негоспітальна пневмонія;

- ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на тлі діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Staphylococcus pyogenes* або *Staphylococcus agalactiae*;
  - неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Staphylococcus pyogenes*;
  - інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.
- Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії.

#### ***Протипоказання.***

Відома гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолідин не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом 2 тижнів після прийому таких препаратів.

За винятком випадків, коли є можливість ретельного моніторингу артеріального тиску, Лінезолідин не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або із супутнім прийомом таких препаратів:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення;
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-НТ<sub>1</sub> рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон.

Слід припинити годування груддю протягом застосування препарату (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю.»).

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолідин є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) зворотної дії. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях щодо безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду пацієнтам, які отримують супутнє лікування препаратами, що створюють певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування препарату Лінезолідин за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливий ретельний моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

##### Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

Є дані, що у здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдоефедрином та фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Одночасне застосування лінезоліду та псевдоефедрину або фенілпропаноламіну гідрохлориду призводить до зростання систолічного артеріального тиску в середньому на 30–40 мм рт.ст. порівняно зі зростанням на 11–15 мм рт.ст. під впливом винятково лінезоліду, на 14–18 мм рт.ст. під впливом лише псевдоефедрину або фенілпропаноламіну, на 8–11 мм.рт.ст. при застосуванні плацебо. Аналогічних досліджень за участю пацієнтів з гіпертензією не проводили. Рекомендовано ретельно підбирати дози, які проявляють вазопресорний вплив, включаючи допамінергічні препарати, щоб отримати бажаний результат при комбінованому застосуванні лінезоліду з цими препаратами.

### Потенційні серотонінергічні взаємодії

Потенційні взаємодії між лінезолідом та декстрометорфаном вивчали у дослідженні з участю здорових добровольців. Учасники отримували декстрометорфан (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) у комбінації з лінезолідом або без нього. У здорових учасників, які отримували лінезолід та декстрометорфан, не спостерігали проявів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, занепокоєння, тремор, патологічний рум'янець, посилене потовиділення, гіперпірексія).

Постмаркетинговий досвід: було отримано одне повідомлення щодо виникнення проявів, подібних до проявів серотонінового синдрому, у пацієнта, який приймав лінезолід та декстрометорфан, ці прояви зникли після відміни обох препаратів.

Протягом клінічного застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), були описані випадки розвитку серотонінового синдрому. Таким чином, хоча комбіноване застосування цих препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), лікування пацієнтів, для яких лікування як лінезолідом, так і серотонінергічними препаратами має вирішальне значення, описане у розділі «Особливості застосування».

### Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами

У пацієнтів, які отримували лінезолід та тирамін у кількості менше 100 мг, не спостерігали значного вазопресорного ефекту. Це свідчить про необхідність уникати лише надлишкового споживання продуктів та напоїв з великим вмістом тираміну (а саме – зрілих сирів, дріжджових екстрактів, недистильованих алкогольних напоїв та ферментованих продуктів із соєвих бобів, таких як соєвий соус).

### Препарати, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450

Лінезолід не зазнає метаболічних перетворень під впливом ферментативної системи цитохромів P450 та не пригнічує функції жодного з клінічно значущих ізоформ цитохрому P450 людини (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогічно, лінезолід не спричиняє індукції ізоферментів цитохромів P450 у щурів. Тому не очікується впливу лінезоліду на фармакокінетику інших лікарських засобів, які метаболізуються CYP450.

*Рифампіцин.* Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали у 16 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, яким вводили лінезолід (600 мг двічі на добу протягом 2,5 дня), у комбінації з рифампіцином (600 мг 1 раз на добу протягом 8 днів) та без. Рифампіцин знижував показники  $C_{max}$  та AUC лінезоліду в середньому на 21 % (90 % ДІ 15, 27) та у середньому на 32 % (90 % ДІ 27, 37) відповідно. Механізм такої взаємодії та її клінічне значення невідомі.

*Варфарин.* При додаванні варфарину до курсу лікування лінезолідом у рівноважному стані спостерігали 10 % зниження середнього максимального МНС при одночасному застосуванні, при цьому AUC МНС знижувалась на 5 %. Даних про пацієнтів, які одночасно отримували варфарин та лінезолід, недостатньо для оцінки клінічного значення, якщо воно є.

### Антибіотики

*Азтреонам.* Фармакокінетика лінезоліду або азтреонаму не змінюється при одночасному застосуванні цих препаратів.

*Гентаміцин.* Фармакокінетика лінезоліду або гентаміцину не змінюється при одночасному застосуванні цих препаратів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували адитивність або індиферентність між лінезолідом та ванкоміцином, гентаміцином, рифампіном, іміпенем-циластатиним, азтреонамом, ампіциліном, стрептоміцином.

### Антиоксиданти

При одночасному застосуванні препарату з вітаміном С або вітаміном Е проводити корекцію дози лінезоліду не рекомендується.

### ***Особливості застосування.***

#### Мієлосупресія

Повідомляли про випадки мієлосупресії (зокрема анемії, лейкопенії, панцитопенії і тромбоцитопенії) у деяких пацієнтів, які отримували лінезолід. Є дані, що після відміни лінезоліду гематологічні показники поверталися до рівня, який спостерігався до початку лікування. Імовірно, ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватися більш високим ризиком розвитку патологічних змін крові порівняно з молодшими пацієнтами. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, ретельний моніторинг формули крові необхідний для таких груп пацієнтів: пацієнти з уже існуючою анемією, гранулоцитопенією або тромбоцитопенією; пацієнти, які отримують супутні препарати, здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість чи функціональну активність тромбоцитів; пацієнти з тяжкою формою ниркової недостатності; пацієнти, курс лікування яких триває більше 10–14 днів. Застосовувати лінезолід для лікування таких пацієнтів бажано лише у поєднанні з ретельним контролем рівнів гемоглобіну, загального аналізу крові та, якщо можливо, кількості тромбоцитів.

Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно призупинити. Винятком є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях необхідно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування.

Крім того, рекомендовано щотижня проводити моніторинг показників загального аналізу крові (включаючи визначення рівнів гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від початкових показників аналізу крові.

У дослідженнях із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу за гуманітарною програмою (compassionate use) в групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом

28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід більше 28 днів.

Також у постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід більше 28 днів. Після припинення застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок проведення лікування анемії або навіть без лікування.

Дисбаланс показників летальності у клінічному дослідженні з участю пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаними з використанням катетерів та спричиненими грамположитивними збудниками

У ході відкритого дослідження з участю пацієнтів із серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання летальності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкоміцином/диклоксациліном/оксациліном (78 з 363 (21,5 %) проти 58 з 363 (16,0 %)).

Основним фактором впливу на показник летальності була наявність грамполозитивної інфекції на початковому рівні.

Показники летальності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими винятково грамполозитивними організмами, були схожі (переважне співвідношення 0,96; 95 % довірчий інтервал: 0,58–1,59), але у групі лікування лінезолідом частота летальних випадків була значно вищою ( $p=0,0162$ ) у пацієнтів з будь-яким додатковим збудником або відсутністю збудників на початковому рівні (переважне співвідношення 2,48; 95 % довірчий інтервал: 1,38–4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Більшість пацієнтів у групі лікування лінезолідом набули грамнегативні інфекції протягом дослідження та померли від інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин у пацієнтів зі встановленою або підозрюваною супутньою інфекцією, спричиненою грамнегативними збудниками, лінезолід слід застосовувати лише у разі відсутності інших варіантів лікування (див. розділ «Показання»). За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грамнегативної інфекції.

#### *Пов'язані з застосуванням антибіотиків діарея та коліт*

При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи лінезолід, повідомляли про виникнення діареї та коліту, пов'язаних із застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт та пов'язану з *Clostridium difficile* діарею (CDAD), тяжкість проявів яких може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Таким чином, важливо враховувати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається діарея. У разі наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, або при підтвердженні цього діагнозу необхідно припинити лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно вжити відповідних терапевтичних заходів. У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які пригнічують перистальтику.

#### *Лактоацидоз*

При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнтам, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, необхідно негайно звернутися за медичною допомогою. У разі розвитку молочнокислого ацидозу слід зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

#### *Дисфункція мітохондрій*

Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватися такі побічні реакції як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища поширені при застосуванні препарату протягом більше 28 днів.

#### *Потенційні взаємодії, що спричиняють підвищення артеріального тиску*

За винятком випадків, коли можливе спостереження за пацієнтами щодо підвищення артеріального тиску, лінезолід не слід призначати пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, тиреотоксикозом та/або супутнім прийомом таких типів лікарських засобів як: прямі та непрямі симпатоміметики (наприклад псевдоефедрин), вазопресин (наприклад епінефрин, норепінефрин), дофамінергічні засоби (наприклад дофамін, добутамін).

#### *Серотоніновий синдром*

Надходили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів, включаючи антидепресанти (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), за винятком випадків, коли застосування як лінезоліду, так і одночасне з цим застосування серотонінергічних препаратів має вирішальне значення. У таких випадках пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому, таких як порушення когнітивної функції, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації рухів. У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптомів відміни.

#### *Периферична нейропатія та нейропатія зорового нерва*

У пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом, повідомляли про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору. Такі повідомлення, у першу чергу, стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).

Усім пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадання частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд з направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає лінезолід протягом більш ніж рекомендовані 28 днів, йому необхідно регулярно перевіряти зір.

У разі розвитку периферичної нейропатії або нейропатії зорового нерва необхідно зважити користь подальшого лікування лінезолідом та потенційні ризики.

Можливе зростання ризиків розвитку нейропатії при застосуванні лінезоліду пацієнтам, які приймають або нещодавно приймали антибактеріальні препарати для лікування туберкульозу.

#### *Судоми*

Повідомляли про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику як судоми в анамнезі. Пацієнтам необхідно повідомляти лікаря, про те, що у них раніше виникали судоми.

#### *Інгібітори моноаміноксидази*

Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО) зворотної дії. Проте в дозах, які застосовують для антибактеріальної терапії, він не проявляє антидепресивного ефекту. У дослідженнях взаємодії лікарських препаратів та дослідженнях безпеки застосування лінезоліду було отримано дуже обмежену кількість даних про застосування лінезоліду для лікування пацієнтів з основними захворюваннями та/або супутнім лікуванням препаратами, при яких виникають певні ризики внаслідок пригнічення МАО. Тому застосування лінезоліду за таких обставин не рекомендоване, якщо неможливий ретельний моніторинг стану пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Застосування у поєднанні з насиченими тираміном продуктами*

Пацієнтам слід рекомендувати уникати споживання великої кількості продуктів, збагачених тираміном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Гіпоглікемія*

Повідомлення, отримані у післяреєстраційний період, свідчать про випадки симптоматичної гіпоглікемії при застосуванні лінезоліду, неселективного інгібітору



МАО зворотної дії, у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні препарати. Прийом деяких інгібіторів МАО пов'язаний з гіпоглікемічними епізодами у хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін або гіпоглікемічні засоби. Хоча причинний зв'язок між лінезолідом і гіпоглікемією не встановлено, пацієнтів з цукровим діабетом слід попереджати про потенційну гіпоглікемічну реакцію під час застосування лінезоліду.

У разі виникнення гіпоглікемії може бути потрібне зменшення дози інсуліну або перорального гіпоглікемічного засобу чи припинення застосування перорального гіпоглікемічного засобу, інсуліну або лінезоліду.

#### *Суперінфекція*

Вплив лінезоліду на нормальну мікрофлору не вивчали у ході клінічних випробувань. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3 % пацієнтів, які отримували лінезолід у рекомендованих дозах, протягом клінічних досліджень спостерігали виникнення кандидозу, пов'язаного з застосуванням препарату. У разі виникнення суперінфекції під час лікування слід вживати відповідних заходів.

#### *Особливі групи пацієнтів*

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Стать

Немає необхідності в корекції дози препарату залежно від статі.

#### *Порушення фертильної функції*

Лінезолід знижував фертильність та спричиняв відхилення морфологічних показників якості сперми у здорових дорослих самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких, що очікуються у людей. Ці зміни мали оборотний характер.

Про можливість впливу лінезоліду на репродуктивну функцію чоловіків невідомо.

#### *Клінічні випробування*

Безпека та ефективність застосування лінезоліду при прийомі його більше 28 днів не встановлені.

У дослідженнях не брали участі пацієнти з діабетичними ураженнями стоп, пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками або гангrenoю. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

#### Поява бактерій, резистентних до лікарського засобу

Малоймовірно, що призначення лінезоліду у разі відсутності діагностованої бактеріальної інфекції або з профілактичною метою принесе шкоду пацієнтові або збільшить ризик появи бактерій, резистентних до лікарського засобу.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування у період вагітності. Немає адекватних даних щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Лінезолідин не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Застосування у період годування груддю. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Необхідно попереджати пацієнтів про можливість розвитку запаморочення або симптомів порушення зору (див. розділ «Особливості заходи безпеки» та «Побічні реакції») під час прийому лінезоліду та рекомендувати їм не керувати автомобілем та не працювати з іншими механізмами у разі виникнення таких симптомів.

**Спосіб застосування та дози.**

Тривалість лікування залежить від збудника, локалізації та тяжкості інфекції, а також від клінічного ефекту терапії.

Рекомендації щодо тривалості лікування, які наведено нижче, були застосовані у клінічних дослідженнях. Для деяких видів інфекцій може бути доречна коротша тривалість лікування, але це не було оцінено у клінічних дослідженнях.

Максимальна тривалість лікування – 28 днів. Безпека та ефективність застосування лінезоліду довше ніж 28 днів не були вивчені.

Не потрібно підвищення рекомендованих доз або тривалості лікування у разі інфекцій, які супроводжуються бактеріємією.

Рекомендації щодо дозування відповідно до показань наведено в таблиці нижче.

Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення лінезоліду для внутрішньовенних інфузій, можуть бути переведені на лікування лінезолідом для перорального застосування. У такому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при застосуванні перорально складає майже 100 %.

Таблиця 2

Показання	Доза та спосіб застосування	Рекомендована тривалість лікування (кількість діб)
	Дорослі та діти віком від 12 років	
Нозокоміальна пневмонія	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	10–14
Негоспітальна пневмонія (зокрема форми, що супроводжуються бактеріємією)		
Ускладнені інфекції шкіри та її структур		
Інфекції, спричинені <i>Enterococcus faecium</i> , резистентними до ванкоміцину, зокрема інфекції, які супроводжуються бактеріємією	600 мг внутрішньовенно* або перорально кожні 12 годин	14–28
Неускладнені інфекції шкіри та її структур	Дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин* Діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин	10–14

\* Застосовувати препарат в іншій лікарській формі з можливістю відповідного дозування

Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу.

*Застосування пацієнтам літнього віку.* Немає потреби в корекції дози.

*Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю*

Немає потреби в корекції дози. Оскільки приблизно 30 % дози виводиться протягом 3-годинного сеансу гемодіалізу, розпочатого через 3 години після введення препарату, пацієнтам, які отримували подібне лікування, лінезолід слід призначати після гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості.» «Фармакокінетика»).

*Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю.* Немає потреби в корекції дози. (див. розділ «Фармакологічні властивості.» «Фармакокінетика»).

*Діти.*

Препарат у даній лікарській формі застосовувати дітям віком від 12 років.

### **Передозування.**

Специфічний антидот невідомий.

Не було зареєстровано випадків передозування.

У разі передозування показане симптоматичне лікування з проведенням заходів щодо підтримки рівня клубочкової фільтрації. Приблизно 30 % прийнятої дози препарату виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, але немає даних щодо виведення лінезоліду під час процедур перитонеального діалізу або гемоперфузії. Два первинних метаболіти лінезоліду також виводяться шляхом гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

Зазначена інформація ґрунтується на даних, отриманих із клінічних досліджень, в яких більше 2000 дорослих пацієнтів отримували рекомендовані дози препарату терміном до 28 днів.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли, що призводили до відміни препарату, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через розвиток зумовлених препаратом побічних реакцій.

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося після виходу препарату на ринок, включені до переліку нижче із зазначенням частоти виникнення як «частота невідома», оскільки частоту виникнення не можна встановити за наявними даними.

Побічні реакції, про які повідомляли протягом лікування, наведено нижче за такою класифікацією частоти: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $> 1/100, < 1/10$ ), нечасті ( $> 1/1000, < 1/100$ ), поодинокі ( $> 1/10000, < 1/1000$ ), рідкісні ( $> 1/10000$ ) і частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

*Інфекції та інвазії:* часті – кандидоз, оральний кандидоз, вагінальний кандидоз, грибкові інфекції; нечасті – вагініт; рідкі – антибіотикоасоційовані коліти, включаючи псевдомембранозний коліт\*.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* часті – анемія\*†; нечасті – лейкопенія\*, нейтропенія, тромбоцитопенія\*, еозинofilія; рідкі – панцитопенія\*; частота невідома – мієлосупресія\*, сидеробластна анемія\*.

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілаксія.

*З боку метаболізму та харчування:* нечасті – гіпонатріємія; частота невідома – лактоацидоз\*.

*З боку психіки:* часті – безсоння.

*Неврологічні розлади:* часті – головний біль, перверсії смаку (металічний присмак), запаморочення; нечасті – судоми\*, гіпестезія, парестезія; частота невідома – серотоніновий синдром\*\*, периферична нейропатія\*.

*З боку органів зору:* нечасті – затуманення зору\*; рідкі – дефект поля зору\*; частота невідома – зорова нейропатія\*, неврит зорового нерва\*, втрата зору\*, зміна зорового відчуття\*, зміна сприйняття кольору\*.

*З боку органів слуху та рівноваги:* нечасті – дзвін у вухах.

*З боку серця:* нечасті – аритмія (тахікардія).

*З боку судин:* часті – артеріальна гіпертензія; нечасті – транзиторна ішемічна атака, флебіт, тромбофлебіт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часті – діарея, нудота, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсія; нечасті – панкреатит, гастрит, здуття живота, сухість у роті, глосит, часті рідкі випорожнення, стоматит, розлади або зміна кольору язика; рідкі – знебарвлення поверхні зубів.

*З боку гепатобілярної системи:* часті – відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази; нечасті – підвищення загального білірубіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часті – свербіж, висип; нечасті – кропив'янка, дерматит, надмірне потовиділення; частота невідома – бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, алопеція.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* часті – підвищення азоту сечовини крові; нечасті – ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасті – вульвовагінальні порушення.

*Загальні розлади та порушення у місці введення:* часті – гарячка, локалізований біль; нечасті – озноб, втома, біль у місці ін'єкції, спрага.

*Дослідження. Біохімія:* часті – підвищення лактатдегідрогенази, креатинінкінази, ліпази, амілази або постпрандіального (не натще) рівня глюкози, зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію, підвищення або зниження калію або бікарбонату; нечасті – підвищення натрію або кальцію, зниження глюкози без голодування, підвищення або зниження хлоридів. *Гематологія:* часті – підвищення кількості нейтрофілів або еозинофілів, зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; нечасті – підвищення кількості ретикулоцитів, зниження кількості нейтрофілів.

\* Див. розділ «Особливості застосування».

\*\* Див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

† Під час контрольованих клінічних досліджень, у яких лінезолід застосовували у період до 28 днів, у 2,0 % пацієнтів відзначалася анемія. У програмі із застосуванням незареєстрованого лікарського засобу по гуманітарній програмі (compassionate use) з участю пацієнтів з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями, відсоток пацієнтів, у яких виникла анемія після прийому лінезоліду протягом  $\leq 28$  днів, становив 2,5 % (33 з 1326) порівняно з 12,3 % (53 з 430), які лікувалися  $> 28$  днів. Співвідношення зафіксованих випадків тяжкої анемії, спричиненої застосуванням лікарського засобу, що потребувало переливання крові, становило 9 % (3 з 33) у пацієнтів, які лікувалися протягом  $\leq 28$  днів, та 15 % (8 з 53) у тих, хто лікувався протягом  $> 28$  днів. Побічні реакції, пов'язані із застосуванням лінезоліду, які були оцінені в рідких випадках як реакції тяжкого ступеня: локалізований абдомінальний біль, транзиторний ішемічний напад та артеріальна гіпертензія.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ЛИНЕЗОЛИДИН**  
**(LINEZOLIDIN)**

**Состав:**

*действующее вещество:* linezolid;

1 таблетка содержит линезолида в пересчете на 100 % вещество 600 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая; крахмал кукурузный; гидроксипропилцеллюлоза; натрия крахмалгликолят (тип А); магния стеарат; смесь для покрытия «Aquarius Preferred HSP BPP218011», которая содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид (Е 171), коповидон, полидекстрозу, полиэтиленгликоль, триглицериды средней цепи.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью.

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

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Общие характеристики.

Линезолид – синтетическое вещество, относится к новому классу антимикробных средств – оксазолидинонам. Он проявляет активность *in vitro* против аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид избирательно подавляет синтез белков бактерий посредством уникального механизма действия. Он непосредственно связывается с рибосомами бактерий (23S из 50S субъединиц) и препятствует образованию функционального иницирующего комплекса 70S (важного компонента процесса трансляции).

Распространенность приобретенной резистентности может изменяться географически и во времени для отдельных видов, поэтому желательно опираться на местную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, когда уровень распространенности резистентности микроорганизмов на местном уровне является таким, что польза от применения лекарственного средства, по крайней мере по отношению к некоторым видам инфекций, вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Чувствительные микроорганизмы

Грамположительные аэробные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*\* *Staphylococcus aureus*\*, коагулазоотрицательные стафилококки, *Streptococcus agalactiae*\*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, *Group C streptococci*, *Group G streptococci*.

Грамположительные анаэробные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus species*.

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

\* Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных штаммов согласно утвержденным показаниям.

Хотя линезолид демонстрирует некоторую активность *in vitro* против *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, недостаточно данных для подтверждения клинической эффективности в этих случаях.

#### Перекрестная резистентность

Механизм действия линезолида отличается от такового других классов антибиотиков. Исследование клинических штаммов (метициллинрезистентных стафилококков, ванкомицинрезистентных энтерококков, а также пенициллин- и эритромицинрезистентных стрептококков) *in vitro* показывают, что линезолид обычно активен в отношении микроорганизмов, устойчивых к одному или нескольким другим классам антимикробных агентов.

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

#### Фармакокинетика.

Лекарственное средство Линезолидин содержит линезолид, который является биологически активным веществом и метаболизируется до неактивных производных.

#### Абсорбция

Линезолид интенсивно всасывается после перорального приема. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема, а абсолютная биодоступность препарата 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  $AUC_{0-\infty}$ , подобна 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 составляет в среднем 40–50 л. Концентрации линезолида определялись в различных жидкостях с участием ограниченного количества 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 в основном метаболизируется путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных производных карбоновой кислоты с разомкнутым кольцом: метаболита аминоэтоксиксусной кислоты (А) и метаболита гидроксипропилицицина (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* показали, что линезолид минимально метаболизируется с возможным участием в этом процессе системы цитохрома человека 450. Однако метаболические пути для линезолида до конца не изучены.

#### Выведение

Непочечный клиренс составляет примерно 65 % от общего клиренса линезолида. В равновесном состоянии примерно 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 оказывается в кале в виде метаболита В и 3 % - в виде метаболита А.

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

**Пациенты с почечной недостаточностью.** Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с любой степенью почечной недостаточности; однако два основных метаболита линезолида кумулируются у пациентов с почечной недостаточностью с увеличением их накопления у пациентов с большей степенью тяжести почечной дисфункции. Фармакокинетика линезолида и двух его метаболитов также была исследована у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), которые находятся на гемодиализе. В исследовании ТСПН 14 пациентов получали 600 мг линезолида каждые 12 часов в течение 14,5 дня. Поскольку независимо от функции почек достигались одинаковые концентрации линезолида в плазме крови, для пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется проводить коррекцию дозы. Однако, учитывая отсутствие информации о клинической значимости накопления основных метаболитов, следует взвесить целесообразность применения линезолида пациентам при наличии почечной недостаточности и потенциальных рисков накопления таких метаболитов. И линезолид, и два метаболита выводятся с помощью гемодиализа. Информация о влиянии перитонеального диализа на фармакокинетику линезолида отсутствует.

**Пациенты с печеночной недостаточностью.** Фармакокинетика линезолида не менялась у 7 пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А или Б по шкале Чайлд–Пью). На основании имеющихся данных для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не рекомендуется. Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не оценивалась.

### **Клинические характеристики.**

#### **Показания.**

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

- нозокомиальная 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), *Staphylococcus pyogenes* или *Staphylococcus agalactiae*;
- неосложненные инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительными изолятами) или *Staphylococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные энтерококками, включая резистентные к ванкомицину штаммы *Enterococcus faecium* и *faecalis*.

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



### ***Противопоказания.***

Известна чувствительность к линезолиду или к любому другому компоненту препарата. Линезолидин не следует применять пациентам, которые принимают какие-либо медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), или в течение 2 недель после приема таких препаратов.

За исключением случаев, когда есть возможность тщательного мониторинга артериального давления, Линезолидин не следует назначать пациентам со следующими сопутствующими клиническими состояниями или с сопутствующим приемом следующих препаратов:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения;

- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ<sub>1</sub> рецепторов серотонина (триптаны), прямые и непрямые симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Следует прекратить кормление грудью во время применения препарата (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

#### Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолидин является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности применения линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида пациентам, получающим сопутствующее лечение препаратами, которые создают определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение препарата Линезолидин при таких обстоятельствах не рекомендуется, если невозможен тщательный мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

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

Есть данные, что у здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид усиливает подъем артериального давления, вызванный псевдоэфедрином и фенилпропаноламида гидрохлоридом. Одновременное применение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламина гидрохлорида приводит к росту систолического артериального давления в среднем на 30–40 мм рт.ст. по сравнению с ростом на 11–15 мм рт.ст. под влиянием исключительно линезолида, на 14–18 мм рт.ст. под влиянием только псевдоэфедрина или фенилпропаноламина, на 8–11 мм рт.ст. при применении плацебо. Аналогичных исследований при участии пациентов с гипертензией не проводили. Рекомендуется тщательно подбирать дозы, которые проявляют вазопрессорное влияние, включая допаминергические препараты, чтобы получить желаемый результат при комбинированном применении линезолида с этими препаратами.

#### Потенциальные серотонинергические взаимодействия

Потенциальные взаимодействия между линезолидом и декстрометорфаном 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 участников, получавших линезолид и декстрометорфан, не наблюдали проявлений серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, патологический румянец, усиленное потоотделение, гиперпирексия).

Постмаркетинговый опыт: было получено одно сообщение о возникновении проявлений, подобных к проявлениям серотонинового синдрома, у пациента, принимавшего линезолид и декстрометорфан, эти проявления исчезли после отмены обоих препаратов. В течение клинического применения линезолида и сертонинергичных препаратов, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), были описаны случаи развития серотонинового синдрома. Таким образом, хотя комбинированное применение этих препаратов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), лечение пациентов, для которых лечения как линезолидом, так и сертонинергическими препаратами имеет решающее значение, описано в разделе «Особенности применения».

#### Применение в соединении с насыщенными тирамином продуктами

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

#### Препараты, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450

Линезолид не подвергается метаболическим превращениям под воздействием ферментативной системы цитохрома P450 и не угнетает функции ни одного из клинически значимых изоформ цитохрома P450 человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично, линезолид не вызывает индукции изоферментов цитохрома P450 у крыс. Поэтому не ожидается влияния линезолида на фармакокинетику других лекарственных средств, которые метаболизируются CYP450.

*Рифампицин.* Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида изучали у 16 здоровых взрослых добровольцев мужского пола, которым вводили линезолид (600 мг дважды в сутки в течение 2,5 дня), в комбинации с рифампицином (600 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней) и без. Рифампицин снижал показатели  $C_{max}$  и AUC линезолида в среднем на 21 % (90 % ДИ 15, 27) и в среднем на 32 % (90 % ДИ 27, 37) соответственно. Механизм такого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

*Варфарин.* При добавлении варфарина к курсу лечения линезолидом в равновесном состоянии наблюдали 10 % снижение среднего максимального МНС при одновременном применении, при этом AUC МНС снижалась на 5 %. Данных о пациентах, которые одновременно получали варфарин и линезолид, недостаточно для оценки клинического значения, если оно есть.

#### Антибиотики

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

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

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

#### Антиоксиданты

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

### ***Особенности применения.***

#### Миелосупрессия

Сообщали о случаях миелосупрессии (в частности анемии, лейкопении, панцитопении и тромбоцитопении) у некоторых пациентов, получавших линезолид. Есть данные, что после отмены линезолида гематологические показатели возвращались к уровню, который наблюдался до начала лечения. Вероятно, риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском развития 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 для следующих групп 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 желательно только в сочетании с тщательным контролем уровня гемоглобина, общего анализа крови и, если возможно, количества тромбоцитов.

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

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

В исследованиях с применением незарегистрированного лекарственного средства по гуманитарной программе (compassionate use) в группе пациентов, получавших линезолид в течение 28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения), наблюдали 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 более 28 дней.

Также в постмаркетинговом периоде сообщали о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получало линезолид более 28 дней. После прекращения применения линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате проведения лечения анемии или даже без лечения.

Дисбаланс показателей летальности в клиническом исследовании с участием пациентов с инфекциями кровотока, связанными с использованием катетеров и вызванными грамположительными возбудителями

В ходе открытого исследования с участием пациентов с серьезными внутрисосудистыми инфекциями, вызванными использованием катетеров, наблюдали рост летальности в группе пациентов, которым применяли линезолид, по сравнению с группами лечения ванкомицином/диклосациллином/оксациллином (78 из 363 (21,5 %) против 58 из 363 (16,0 %)). Основным фактором влияния на показатель летальности было наличие грамположительной инфекции на начальном уровне.

Показатели летальности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами, были сходны (преимущественное соотношение 0,96; 95 % доверительный интервал: 0,58–1,59), но в группе лечения линезолидом частота летальных случаев была значительно выше ( $p=0,0162$ ) у пациентов с любым дополнительным возбудителем или отсутствием возбудителей на исходном уровне (преимущественное соотношение 2,48; 95 % доверительный интервал: 1,38–4,46). Самый большой дисбаланс наблюдался во время лечения и в течение 7 дней с момента отмены исследуемого препарата. Большинство пациентов в группе лечения линезолидом приобрели грамотрицательные инфекции в течение исследования и умерли от инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, и от полимикробных инфекций. Таким образом, при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с установленной или подозреваемой сопутствующей инфекцией, вызванной грамотрицательными возбудителями, линезолид следует применять только при отсутствии других вариантов лечения (см. раздел «Показания»). При таких обстоятельствах необходимо начинать параллельное лечение грамотрицательной инфекции.

#### *Связанные с применением антибиотиков диарея и колит*

При применении почти всех антибиотиков, включая линезолид, сообщали о возникновении диареи и колита, связанных с применением антибиотиков, включая псевдомембранозный колит и связанную с *Clostridium difficile* диарею (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 при подтверждении этого диагноза необходимо прекратить лечение антибактериальными препаратами (включая линезолид) и немедленно принять соответствующие терапевтические меры. В таких ситуациях противопоказано применение препаратов, которые подавляют перистальтику.

#### *Лактоацидоз*

При применении линезолида сообщали о развитии лактоацидоза. Пациентам, у которых при применении линезолида возникают симптомы и проявления метаболического ацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбонатов или гипервентиляцию, необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае развития молочнокислого ацидоза следует 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 распространены при применении препарата в течение более 28 дней.

#### *Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления*

За исключением случаев, когда возможно наблюдение за пациентами на предмет 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), вазопрессин (например эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические средства (например дофамин, добутамин).

#### *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. раздел «Противопоказания»), за исключением случаев, когда применение как линезолида, так и одновременное с этим 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 симптомов отмены.

#### *Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва*

У пациентов, получавших лечение линезолидом, сообщали о развитии периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва, которая иногда прогрессировала до потери зрения. Такие сообщения, в первую очередь, касались пациентов, получавших лечение в течение 28 дней (максимальная рекомендованная продолжительность лечения). Всем пациентам необходимо рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, нечеткость зрения или выпадение части поля зрения. В подобных случаях рекомендуется срочно провести осмотр с направлением к офтальмологу, если необходимо. Если пациент принимает линезолид в течение более чем рекомендованные 28 дней, ему необходимо регулярно проверять зрение.

В случае развития периферической нейропатии или нейропатии зрительного нерва необходимо взвесить пользу дальнейшего лечения линезолидом и потенциальные риски. Возможен рост рисков развития нейропатии при применении линезолида пациентам, которые принимают или недавно принимали антибактериальные препараты для лечения туберкулеза.

#### *Судороги*

Сообщали о случаях судорог у пациентов, получавших терапию линезолидом. В большинстве случаев сообщали о таком факторе риска как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачу, о том, что у них раньше возникали судороги.

#### *Ингибиторы моноаминоксидазы*

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессивного эффекта. В исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов и исследованиях безопасности применения линезолида было получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида для лечения пациентов 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 невозможен тщательный 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»).

#### *Гипогликемия*

Сообщения, полученные в пострегистрационный период, свидетельствуют о случаях симптоматической гипогликемии при применении линезолида, неселективного ингибитора МАО обратимого действия, у пациентов с сахарным диабетом, принимающих инсулин или пероральные гипогликемические препараты. Прием некоторых ингибиторов МАО связан с гипогликемическими эпизодами у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства. Хотя причинная связь между линезолидом и гипогликемией не установлена, пациентов с сахарным диабетом следует предупреждать о потенциальной гипогликемической реакции при применении линезолида.

В случае возникновения гипогликемии может потребоваться уменьшение дозы инсулина или перорального гипогликемического средства или отмены приема гипогликемического средства, инсулина или линезолида.

#### *Суперинфекция*

Влияние линезолида на нормальную микрофлору не изучали в клинических исследованиях.

Применение антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, примерно у 3 % пациентов, получавших линезолид в рекомендованных дозах, в течение клинических исследований наблюдали 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 больше, чем теоретический риск (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

#### Пол

Нет необходимости в коррекции дозы препарата в зависимости от пола.

#### *Нарушение фертильной функции*

Линезолид снижал фертильность и вызывал отклонение морфологических показателей качества спермы у здоровых взрослых самцов крыс при уровнях экспозиции примерно таких, которые ожидаются у людей. Эти изменения имели обратимый характер.

О возможности влияния линезолида на репродуктивную функцию мужчин неизвестно.

#### *Клинические исследования*

Безопасность и эффективность применения линезолида при приеме его более 28 дней не установлены.

В 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.

Появление бактерий, резистентных к лекарственному средству

Маловероятно, что назначение линезолида в случае отсутствия диагностированной бактериальной инфекции или с профилактической целью принесет вред пациенту или увеличит риск появления бактерий, резистентных к лекарственному средству.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

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

Применение в период 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 таких симптомов.

**Способ применения и дозы.**

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

Рекомендации по длительности лечения, которые приведены ниже, были применены в клинических исследованиях. Для некоторых видов инфекций может быть уместна более короткая продолжительность лечения, но это не было оценено в клинических исследованиях.

Максимальная продолжительность лечения – 28 дней. Безопасность и эффективность применения линезолида дольше 28 дней не изучены.

Не требуется повышение рекомендованных доз или длительности лечения в случае инфекций, сопровождающихся бактериемией.

Рекомендации по дозировке согласно показаниям приведены в таблице ниже.

Пациенты, лечение которых было начато с назначения линезолида для внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение линезолидом для перорального применения. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при пероральном применении составляет почти 100 %.

Таблица 2

Показания	Доза и способ применения	Рекомендуемая продолжительность лечения (количество суток)
	Взрослые и дети с 12 лет	
Нозокомиальная пневмония	600 мг внутривенно* или перорально 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, в частности инфекции, которые сопровождаются бактериемией	600 мг внутривенно* или перорально каждые 12 часов	14–28
Неосложненные инфекции кожи и ее структур	Взрослые: 400 мг каждые 12 часов* Дети с 12 лет: 600 мг перорально каждые 12 часов	10–14

\* Применять препарат в другой лекарственной форме с возможностью соответствующего дозирования.

Максимальная доза для взрослых и детей не должна превышать 600 мг 2 раза в сутки.

*Применение пациентам пожилого возраста.* Нет необходимости в коррекции дозы.

*Применение пациентам с почечной недостаточностью*

Нет необходимости в коррекции дозы. Поскольку примерно 30 % дозы выводится в течение 3-часового сеанса гемодиализа, начатого через 3 часа после введения препарата, пациентам, которые получали подобное лечение, линезолид следует назначать после гемодиализа (см. раздел «Фармакологические свойства.» «Фармакокинетика»).

*Применение пациентам с печеночной недостаточностью.* Нет необходимости в коррекции дозы. (см. раздел «Фармакологические свойства.» «Фармакокинетика»).

*Дети.*

Препарат в данной лекарственной форме назначать детям с 12 лет.

#### ***Передозировка.***

Специфический антидот неизвестен.

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 часов гемодиализа, но нет данных относительно вывода линезолида во время процедур перитонеального диализа или гемоперфузии. Два первичных метаболита линезолида также выводятся путем гемодиализа.

#### ***Побочные реакции.***

Указанная информация основывается на данных, полученных из клинических исследований, в которых более 2000 взрослых пациентов получали рекомендованные дозы лекарственного средства сроком до 28 дней.

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщали и которые приводили к отмене препарата, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Примерно 3 % пациентов прекратили лечение из-за развития обусловленных препаратом побочных реакций.



Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось после выхода препарата на рынок, включенные в перечень ниже с указанием частоты как «частота неизвестна», поскольку частоту возникновения нельзя установить по имеющимся данным.

Побочные реакции, о которых сообщали в течение лечения, приведены ниже с такой классификацией частоты: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $> 1/100, < 1/10$ ), нечастые ( $> 1/1000, < 1/100$ ), единичные ( $> 1/10000, < 1/1000$ ), очень редкие ( $> 1/10000$ ) и частота неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии:* частые – кандидоз, оральный кандидоз, вагинальный кандидоз, грибковые инфекции; нечастые – вагинит; редкие – антибиотикассоциированные колиты, включая псевдомембранозный колит\*.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* частые – анемия\*†; нечастые – лейкопения\*, нейтропения, тромбоцитопения\*, эозинофилия; редкие – панцитопения\*; частота неизвестна – миелосупрессия\*, сидеробластная анемия\*.

*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – анафилаксия.

*Со стороны метаболизма и питания:* частые – гипонатриемия, частота неизвестна – лактоацидоз\*.

*Со стороны психики:* частые – бессонница.

*Неврологические расстройства:* частые – головная боль, перверсии вкуса (металлический привкус), головокружение нечастые – судороги\*, гипестезия, парестезия; частота неизвестна – серотониновый синдром\*\*, периферическая нейропатия\*.

*Со стороны органов зрения:* нечастые – затуманенное зрение\*; редкие – дефект поля зрения\*; частота неизвестна – зрительная нейропатия\*, неврит зрительного нерва\*, потеря зрения\*, изменение зрительного ощущения\*, изменение цветовосприятия\*.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* нечастые – звон в ушах.

*Со стороны сердца:* нечастые – аритмия (тахикардия).

*Со стороны сосудов:* частые – артериальная гипертензия; нечастые – транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбоз флебит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* частые – диарея, тошнота, рвота, локальная или генерализованная боль в животе, запор, диспепсия; нечастые – панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, частый жидкий стул, стоматит, расстройства или изменение цвета языка; редкие – обесцвечивание поверхности зубов.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* частые – отклонение от норм показателей функциональных печеночных проб, повышение уровня АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы; нечастые – повышение общего билирубина.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* частые – зуд, сыпь; нечастые – крапивница, дерматит, чрезмерное потоотделение; частота неизвестна – буллезные поражения кожи, такие как синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангиоэдема, алопеция.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* частые – повышение азота мочевины крови, нечастые – почечная недостаточность, повышение креатинина, полиурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечастые – вульвовагинальные нарушения.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* частые – лихорадка, локализованная боль; нечастые – озноб, усталость, боль в месте инъекции, жажда.

*Исследования. Биохимия:* частые – повышение лактатдегидрогеназы, креатининкиназы, липазы, амилазы или постпрандиального (не натощак) уровня глюкозы, снижение общего белка, альбумина, натрия и кальция, повышение или снижение калия или бикарбоната; нечастые – повышение натрия или кальция, снижение глюкозы без голодания, повышение

или снижение хлоридов. Гематология: частые – повышение количества нейтрофилов или эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов; нечастые – повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

\* См. «Особенности применения».

\*\* См. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

† Во время контролируемых клинических исследований, в которых линезолид применяли в период до 28 дней, в 2,0 % пациентов отмечалась анемия. В программе с применением незарегистрированного лекарственного средства по гуманитарной программе (compassionate use) с участием пациентов с угрожающими жизни инфекциями и сопутствующими заболеваниями, процент пациентов, у которых возникла анемия после приема линезолида в течение  $\leq 28$  дней, составил 2,5 % (33 с 1326) по сравнению с 12,3 % (53 из 430), которые лечились  $> 28$  дней. Соотношение зафиксированных случаев тяжелой анемии, вызванной применением лекарственного средства, что требовало переливания крови, составило 9 % (3 из 33) у пациентов, лечившихся в течение  $\leq 28$  дней, и 15 % (8 из 53) у тех, кто лечился в течение  $> 28$  дней.

Побочные реакции, связанные с применением линезолида, которые были оценены в редких случаях как реакции тяжелой степени: локализованный боль в животе, транзиторная ишемическая атака и артериальная гипертензия.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Киевмедпрепарат».

**Местонахождение производителя и адрес места ведения его деятельности.**

Украина,

01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.