

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Селезолид

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Селезолид.

Международное непатентованное наименование: линезолид.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав

Действующее вещество: линезолид 2 мг.

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 1,64 мг, лимонная кислота безводная 0,85 мг, декстрозы моногидрат 50,24 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Теоретическая осмолярность 291 мОsm/л.

Описание: Прозрачная бесцветная или с коричневатым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Синтетическое антибактериальное средство из группы оксазолидинонов. Механизм действия обусловлен селективным ингибированием синтеза белка в бактериях. За счет связывания с 23S и 50S субъединицами бактериальной рибосомы препятствует образованию функционального инициирующего комплекса 70S-рибосомы, который является компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Препарат активен *in vitro* и *in vivo* в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium* (включая штаммы, резистентные к ванкомицину), *Staphylococcus aureus* (включая метициллинорезистентные штаммы). *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*.

Препарат активен *in vitro* в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis* (включая штаммы, резистентные к ванкомицину), *Enterococcus faecium* (штаммы, чувствительные к ванкомицину), *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллинорезистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* spp., группы *viridans*;

грамотрицательные аэробы: *Pasteurella multocida*;

грамположительные анаэробы: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*,

Peptostreptococcus spp.

Резистентные к линезолиду микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas spp.*

Резистентность

Не отмечено перекрестной резистентности между линезолидом и аминогликозидами, β -лактамными антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами,rifамицинами, стрептомицином, тетрациклиниами, хлорамфинеколом из-за отличия механизма действия линезолида от механизмов действия указанных антибактериальных средств. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .

Фармакокинетика

Всасывание. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) и средняя минимальная концентрация (C_{min}) линезолида в плазме крови в равновесном состоянии после внутривенного введения дважды в день в дозе 600 мг равнялись 15,1 мг/л и 3,68 мг/л, соответственно. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день введения препарата.

Распределение. Объем распределения линезолида при достижении равновесной концентрации у здорового взрослого человека составляет в среднем 40-50 л, что примерно равно общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови составляет 31 % и не зависит от концентрации линезолида в крови.

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

Выведение. Внепочечный клиренс составляет около 65 % клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида отмечается небольшая степень нелинейности клиренса. Это может объясняться снижением почечного и внепочечного клиренса при высокой дозе линезолида. Однако различия клиренса невелики и не влияют на кажущийся период полувыведения. У пациентов с нормальной функцией почек и при почечной

недостаточности легкой и средней степени линезолид выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоэтоксикусной кислоты (10 %) и в неизмененном виде (30-35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксикусной кислоты (3 %). В неизмененном виде линезолид практически не выводится кишечником. Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

Фармакокинетика у пациентов отдельных групп

Пациенты с почечной недостаточностью. После однократного введения 600 мг линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастила в 7-8 раз. Однако увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) исходного препарата не наблюдалось. Несмотря на то, что при гемодиализе выводилось некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови после применения 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или средней степенью почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика не изучена. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метabolизма при печеночной недостаточности.

Дети и подростки. У подростков (12-17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 ч его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении в той же дозе.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет применение линезолида в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч ежедневно позволяет достичь той же экспозиции, что и у взрослых при применении 600 мг линезолида 2 раза в день.

У новорожденных системный клиренс линезолида быстро нарастает в течение первой недели жизни (из расчета на кг массы тела). Таким образом, при назначении в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч максимальная экспозиция линезолида будет достигаться у ребенка первых суток жизни быстрее в первый день после рождения. Однако избыточного накопления препарата в первую неделю приема при такой схеме назначения все равно не произойдет в связи с быстрым увеличением клиренса.

Пожилые пациенты. У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше фармакокинетика линезолида существенно не изменяется.

Женщины. У женщин объем распределения линезолида несколько ниже, чем у мужчин; у них также на 20 % снижен средний клиренс при расчете на массу тела. Концентрация препарата в плазме крови женщин выше, чем у мужчин, что может отчасти объясняться различиями массы тела. Однако, поскольку период полувыведения линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, нет повода ожидать повышения концентрации препарата в крови женщин выше переносимого значения, так что коррекции дозы не требуется.

Показания к применению. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):

- внебольничная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительными штаммами) или *Streptococcus pneumoniae* (в том числе полирезистентными штаммами), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией;
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами) или *Streptococcus pneumoniae* (в том числе полирезистентными штаммами);
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами), *Streptococcus pneumoniae* или *Streptococcus agalactiae*;
- инфекции, вызванные штаммами *Enterococcus faecium*, резистентными к ванкомицину, в том числе сопровождающиеся бактериемией.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.
- Одновременное применение линезолида с ингибиторамиmonoаминоксидазы (МАО) А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение 14 дней после окончания приема названных препаратов.

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

- пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярным расстройством, шизофикативным расстройством, острым состоянием спутанности сознания;

- пациентам, получающим следующие препараты: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эpineфрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин); ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты серотониновых 5-HT1 рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

С осторожностью

Пациенты с почечной недостаточностью. Вследствие неизученной клинической значимости двух первичных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид должен применяться с осторожностью у таких пациентов в случаях, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Также нет данных по применению линезолида у пациентов, находящихся на амбулаторном перitoneальном диализе или получающих другие альтернативные методы лечения почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Имеются ограниченные данные, рекомендующие использовать линезолид у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью только в случаях, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Линезолид применяют с осторожностью у пациентов с системными инфекциями, представляющими риск для жизни, такими как инфекции, связанные с венозными катетерами в отделениях интенсивной терапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата Селезолид при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком кормящих женщин, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы. Препарат предназначен для внутривенного введения. Продолжительность инфузии составляет 30-120 мин.

Запрещается последовательно соединять инфузионные бутылки (контейнеры) и добавлять другие препараты к раствору для инфузий. Если необходимо вводить линезолид с другими препаратами, то все лекарственные средства следует назначать по отдельности в соответствии с рекомендуемыми дозами и путями введения.

Линезолид для инъекций фармацевтически несовместим со следующими препаратами:

амфотерицин В, хлорпромазин, диазепам, фенитоин, эритромицин, лактобионат, котримоксазол (триметоприм+сульфометаксозол), цефтриаксон.

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

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %.

Режим дозирования и продолжительность лечения зависят от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинической эффективности.

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Продолжительность лечения
Внебольничная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллиночувствительными штаммами) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в том числе полирезистентными штаммами), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
Госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в том числе полирезистентными штаммами)	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами), <i>Streptococcus pneumoniae</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
Инфекции, вызванные штаммами <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину, в том числе сопровождающиеся бактериемией	600 мг каждые 12 ч	14-28 дней

Рекомендуемый режим дозирования для детей младше 12 лет (в том числе новорожденные)*

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Продолжительность лечения
Внебольничная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллиночувствительными штаммами) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в том числе полирезистентными штаммами), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг каждые 8 ч	10-14 дней
Госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в том числе полирезистентными штаммами)	10 мг/кг каждые 8 ч	10-14 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами), <i>Streptococcus pneumoniae</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>	10 мг/кг каждые 8 ч	10-14 дней
Инфекции, вызванные штаммами <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину, в том числе сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг каждые 8 ч	14-28 дней

*У недоношенных новорожденных в возрасте менее 7 дней (беременность менее 34 недель) системный клиренс линезолида ниже, а AUC выше, чем у большинства новорожденных и детей. К 7 дню после рождения клиренс линезолида и AUC у недоношенных новорожденных приближается к таковым у доношенных новорожденных и детей.

У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 ч, препарат Селезолид следует вводить после окончания процедуры гемодиализа.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Побочное действие. Частота развития побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто

$\geq 10\%$; часто $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко (включая единичные случаи) $< 0,01\%$, частота неизвестна - частоту невозможno оценить из имеющихся источников.

Взрослые пациенты

Инфекции и инвазии: часто - кандидоз (в т.ч. полости рта и вагинальный); нечастые - оппортунистические грибковые инфекции, вагинит; редко - колит, вызванный применением антибиотиков (в т.ч. псевдомембранный колит).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто - анемия; нечасто - эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения; редко - панцитопения; частота неизвестна - миелосупрессия, сидеробластная анемия.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилаксия.

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

Со стороны психики: часто - бессонница.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, «металлический привкус» во рту; нечасто - парестезии, гипестезии, судороги; частота неизвестна - периферическая нейропатия, серотониновый синдром.

Со стороны органа зрения: нечасто - «затуманенное» зрение; редко - появление дефектов полей зрения; частота неизвестна - нейропатия и неврита зрительного нерва, потеря зрения, изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение артериального давления; нечасто - аритмия (тахикардия), транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота, рвота, локализованная или диффузная боль в области живота, запор, диспепсия; нечасто - сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, неустойчивый стул, гастрит, глоссит, панкреатит, стоматит, изменение окраски слизистой оболочки языка; редко - поверхностное изменение окраски эмали зубов.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - изменения функциональных печеночных тестов, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфотазы (ЩФ)); нечасто - повышение концентрации общего билирубина в плазме крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд, сыпь; нечасто - дерматит,

повышенное потоотделение, крапивница; частота неизвестна - буллезные поражения кожи (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), ангионевротический отек, алопеция.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - повышение азота мочевины плазмы крови; нечасто - полиурия, повышение концентрации креатинина плазмы крови; частота неизвестна - почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - нарушения со стороны влагалища и вульвы.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - лихорадка, локализованная боль, нечасто - озноб, слабость, боль в месте инъекции, жажда.

Лабораторные показатели: часто - повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов, повышение активности лактат дегидрогеназы, креатинкиназы, липазы, амилазы, повышение концентрации глюкозы не натощак, снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или снижение калия или гидрокарбонатов; нечасто - повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

Следующие побочные эффекты при применении линезолида в редких случаях относились к категории серьезных: локализованная боль в области живота, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2 % пациентов развивалась анемия. В другом исследовании среди пациентов с опасными для жизни инфекциями, у 2,5 % (33/1326) пациентов, которые получали линезолид меньше 28 дней, развивалась анемия, в то время как при применении линезолида больше 28 дней, анемия развивалась у 12,3 % (53/430) пациентов. Соотношение случаев развития анемии, требующей переливание крови, составило 9 % среди пациентов, получающих линезолид менее 28 дней (3/33), и 15 % (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Побочные эффекты у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов.

Передозировка. О случаях передозировки линезолида не сообщалось. При необходимости проводят симптоматическую терапию (необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). Нет данных относительно ускорения выведения линезолида при перitoneальном диализе или гемоперфузии. Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты, метаболизирующиеся посредством системы цитохрома P450. Линезолид не влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся посредством изоферментов системы цитохрома P450. Линезолид не ингибитирует и не потенцирует активность клинически значимых изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C2, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при введении линезолида. При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетика варфарина не менялась. Такие препараты, как варфарин и фенитоин, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9, можно применять одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторыmonoаминоксидазы (MAO). Линезолид является обратимым неселективным ингибитором MAO, поэтому у некоторых пациентов может вызывать умеренное обратимое усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилпропаноламина. Учитывая это, при одновременном применении рекомендуется снижать начальные дозы адренергических препаратов и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

В исследованиях не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Однако было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Применение линезолида на фоне избыточного потребления продуктов, имеющих высокое содержание тирамина (зрелый сыр, экстракти дрожжей, продукты из ферментированных соевых бобов, например, соевый соус, нефильтрованное пиво, красное вино, копченое мясо), может привести к повышению артериального давления.

При одновременном применении линезолида и рифампицина происходит снижение С_{max} и AUC линезолида на 21 % и 32%, соответственно. Механизм и клиническая значимость этого действия неизвестны. При одновременном применении линезолида и варфарина происходит снижение международного нормализованного отношения (МНО) на 10 % и AUC на 5 %, однако, недостаточно данных для оценки клинического значения этого явления.

При одновременном применении с азtreонамом и гентамицином изменения фармакокинетики линезолида не отмечалось.

Линезолид в форме раствора для инфузий совместим со следующими растворами: 5 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором натрия хлорида, раствор Рингера для инъекций с лактозой.

Раствор линезолида для инфузий фармацевтически несовместим с амфотерицином В, хлорпромазином, диазепамом, пентамидина изетионатом, фенитоином, эритромицином, ко-тrimоксазолом и цефтриаксоном натрия.

Не следует вводить дополнительные компоненты в раствор линезолида для инфузий. При применении препарата Селезолид одновременно с другими лекарственными средствами, не указанными выше, каждый препарат следует вводить отдельно.

Особые указания. В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с инфекциями, ассоциированными с внутрисосудистыми катетерами, было отмечено превышение смертности в группе пациентов, получавших только линезолид, по сравнению с пациентами, получавшими ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5 %) против 58/363 (16,0 %)]. У многих пациентов, получавших монотерапию линезолидом, в ходе исследования обнаруживались грамотрицательные микроорганизмы, поэтому причиной смертности были инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами или полимикробными ассоциациями. Таким образом, при подозрении на смешанную этиологию инфекционного процесса линезолид следует применять в комбинации с антибактериальными препаратами, активными в отношении грамотрицательных возбудителей.

У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. У пожилых пациентов также повышен риск развития данного состояния. Тромбоцитопения чаще возникала у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от применения у пациента гемодиализа. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих гемоглобин или количество тромбоцитов и/или их функциональные свойства, с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов, принимающих линезолид более 2 недель. Линезолид у таких пациентов применяется только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов. Если во время терапии линезолидом развивается выраженная миелосупрессия, лечение должно быть прекращено, если только продолжение терапии не считается абсолютно необходимым. В этом случае необходим интенсивный мониторинг показателей крови и соответствующее лечение. Кроме того, рекомендуется, чтобы анализ крови (в том числе, определение гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы)) проводился еженедельно у пациентов, получающих линезолид

независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом с/без специфического лечения анемии.

У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомемброзного колита различной степени тяжести. О случаях диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* вырабатывает токсины A и B, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колэктомия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.

При появлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного времени (более 28 дней), а также у всех пациентов с вновь появившимися симптомами зрительных нарушений, независимо от продолжительности терапии.

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

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

Побочные эффекты, такие как, лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая или зрительного нерва), могут быть связаны со свойством линезолида ингибировать синтез митохондриальных белков. Эти эффекты являются более распространенными, когда препарат используется больше, чем 28 дней.

Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших линезолид, при этом в большинстве случаев в анамнезе имелось указание на судороги или наличие факторов риска их развития. У пациентов необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих эпизодов судорог.

При необходимости применения препарата в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений. В случае появления данных симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства может наблюдаться «синдром отмены».

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

Сообщалось о случаях симптоматической гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, получавших линезолид одновременно с инсулином или гипогликемическими препаратами. Хотя причинно-следственная связь между приемом линезолида и развитием гипогликемии не установлена, пациентов с сахарным диабетом необходимо предупреждать о возможности развития гипогликемии.

Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, имеющей избыточное содержание тирамина (такой, как зрелый сыр, экстракти дрожжей, продукты из ферментированных соевых бобов, например, соевый соус, нефильтрованное пиво, красное вино, копченое мясо).

Клинических исследований, изучавших влияние линезолида на нормальную микрофлору организма человека, не проводилось.

Применение антибактериальных препаратов иногда может приводить к усиленному росту невосприимчивых к нему микроорганизмов. В клинических исследованиях было

показано, что примерно у 3 % пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида, развивался кандидоз, ассоциированный с приемом антибиотиков. При возникновении суперинфекции на фоне приема линезолида следует принимать соответствующие меры медицинского характера.

Клинические исследования: Безопасность и эффективность применения линезолида длительностью более 28 дней не установлены. В контролируемых клинических исследованиях не принимали участия пациенты с синдромом «диабетической стопы», пролежнями или ишемическими нарушениями, тяжелыми ожогами или гангренозными поражениями. Таким образом, опыт применения линезолида в терапии этих состояний ограничен

Каждые 300 мл препарата содержат 13,7 г декстрозы (что следует учитывать при проведении противодиабетической терапии) и 114 мг натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Следует соблюдать осторожность во время применения препарата Селезолид вследствие возможного развития побочных реакций, которые могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска. Раствор для инфузий 2 мг/мл.

100 мл, 200 мл, 300 мл в бутылки стеклянные вместимостью 100 мл, 250 мл, 450 мл, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 бутылка с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров:

- 48 бутылок по 100 мл, 24 бутылки по 200 мл, 12 бутылок по 300 мл с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном;
- от 1 до 48 бутылок по 100 мл, от 1 до 24 бутылок по 200 мл, от 1 до 12 бутылок по 300 мл с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

100 мл, 200 мл, 300 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров:

- 72 контейнера по 100 мл, 30 контейнеров по 200 мл, 21 контейнер по 300 мл в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном;

- от 1 до 72 контейнеров по 100 мл, от 1 до 30 контейнеров по 200 мл, от 1 до 21 контейнера по 300 мл в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

Допускается укладка контейнеров без пакетов.

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

Не замораживать.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Претензии от потребителей принимает предприятие-производитель

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2.

Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44.

Место производства лекарственного препарата

Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/6, 2/13, 2/16, 2/39, 2/53, 2/54.

Генеральный директор
ПАО «Красфарма»



Н.В. Новикова