

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
ЗИВОКС®

Регистрационный номер: П N012549/02

Торговое наименование: ЗИВОКС®

Международное непатентованное или группировочное наименование: линезолид

Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

Состав

5 мл суспензии содержат:

Действующее вещество: линезолид – 100 мг;

Вспомогательные вещества: сахарозу – 1052,9 мг (0,088 ХЕ), лимонную кислоту – 9,1 мг, натрия цитрата – 15,0 мг, целлюлозу микрокристаллическую + кармеллозу натрия – 50,0 мг, аспартам – 35,0 мг, камедь ксантановую – 15,0 мг, маннитол – 500 мг, натрия бензоат – 10,0 мг, ароматизатор апельсиновый Nor-Cap Natural & Artificial Orange Flavor – 50,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 15,0 мг, ароматизатор мята перечная Natural & Artificial S.D. F93125 – 2,0 мг, ароматизатор ванильный S.D. Natural & Artificial Vanilla Flavor – 5,0 мг, натрия хлорид – 13,5 мг, сахарозаменитель Sweet-am Powder # 918.005¹ – 30,0 мг, сахарозаменитель Mafco Magnasweet #1352¹ – 60,0 мг, ароматизатор апельсиновый кремный Nor-Cap Natural & Artificial Orange Cream Flavor – 37,5 мг.

¹ - Содержит фруктозу, мальтодекстрин, аммония глицирризинат и сорбитол.

Содержание сорбитола и фруктозы в обоих сахарозаменителях 36 мг/5мл (0,003 ХЕ) и 12 мг/5 мл (0,001 ХЕ), соответственно.

Описание:

От белого до желто-оранжевого цвета гранулы/порошок. Допускается наличие от белого до желто-оранжево-коричневого цвета комочков.

Готовая суспензия: однородная суспензия от белого до желто-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-оксазолидинон.

Код АТХ: J01XX08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Чувствительность

Линезолид активен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecium</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинрезистентные штаммы) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i>
Линезолид активен <i>in vitro</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, чувствительные к ванкомицину) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая метициллинрезистентные штаммы) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus spp.</i> группы <i>Viridans</i> <u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Pasteurella multocida</i>
Резистентные к линезолиду микроорганизмы
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

Резистентность

Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных

08.11.2023

препаратов других классов (например, аминогликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. 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 РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация линезолида в плазме крови (C_{max}) – 21,2 мг/л, средний период времени до достижения максимальной концентрации линезолида в крови (TC_{max}) - 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день приема.

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

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует 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 аминоэтоксуксусной 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.

Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %),

08.11.2023

аминоэтоксиксусной кислоты (10 %) и в неизмененном виде (30-35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксиксусной кислоты (3 %).

В неизмененном виде линезолид практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приема 600 мг линезолида пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7–8 раз. Однако увеличения площади под 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 приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.

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. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метаболизма 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 концентрация препарата будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет применение линезолида в дозе 10 мг/кг ежедневно каждые 8 часов позволяет достичь той же концентрации, что и у взрослых при применении 600 мг линезолида два 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 концентрация препарата будет достигаться у ребенка

08.11.2023

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 клиренсом.

Пожилые

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 линезолида 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 линезолида 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 *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы);
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные *Enterococcus faecium*, резистентные к ванкомицину, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

При определении, является ли ЗИВОКС® подходящим лечением, следует принимать во внимание результаты микробиологических исследований или информацию о

08.11.2023

распространенности резистентности к антибактериальным препаратам среди грамположительных бактерий.

Линезолид не активен против инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами. При подозрении или подтверждении грамотрицательных патогенов должна быть начата специфическая терапия против грамотрицательных микроорганизмов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата.

Одновременный прием линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), а также в течение 2 недель после прекращения приема названных препаратов.

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

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

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

Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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, и только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Также нет данных по применению линезолида у пациентов, находящихся на амбулаторном перитонеальном диализе или других альтернативных методах лечения почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные, рекомендующие использовать линезолид у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает

08.11.2023

потенциальный риск.

Пациенты с системными инфекциями

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

Пациенты с сахарным диабетом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата ЗИВОКС® 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 следует прекратить грудное вскармливание при назначении препарата матери в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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, т.к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Взрослые и дети (12 лет и старше)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
---	--------------	---

08.11.2023

<p>- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы);</p> <p>- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);</p> <p>- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>;</p>	<p>600 мг внутрь каждые 12 ч</p>	<p>10 - 14 дней</p>
<p>- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>;</p>	<p><u>Взрослые:</u> 400 мг внутрь каждые 12 ч <u>Дети (12 лет и старше):</u> 600 мг внутрь каждые 12 ч</p>	<p>10-14 дней</p>
<p>инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i>, резистентные к ванкомицину, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.</p>	<p>600 мг внутрь каждые 12 ч</p>	<p>14 -28 дней</p>

Дети (новорожденные* и дети до 11 лет)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
---	--------------	---

<p>- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы);</p> <p>- госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);</p> <p>- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>;</p>	<p>10 мг/кг внутрь каждые 8 ч</p>	<p>10 - 14 дней</p>
<p>- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>;</p>	<p>Дети (<5 лет): 10 мг/кг внутрь каждые 8 ч Дети (5-11 лет): 10 мг/кг внутрь каждые 12 ч</p>	<p>10-14 дней</p>
<p>инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i>, резистентные к ванкомицину, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.</p>	<p>10 мг/кг внутрь каждые 8 ч</p>	<p>14 -28 дней</p>

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

Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.

08.11.2023

Приготовление суспензии:

Слегка постучите по флакону, чтобы слежавшийся порошок рассыпался. Для получения **150 мл** суспензии добавить во флакон **123 мл** воды в два приема (две примерно равные порции). В полученной суспензии концентрация препарата составляет 100 мг/5 мл. После добавления первой порции взболтать флакон, чтобы тщательно смочить все содержимое. Затем добавить остальную воду и снова взболтать до получения однородной суспензии. Перед употреблением суспензию тщательно перемешать, переворачивая флакон 3-5 раз. (**Не встряхивать!**).

Использовать суспензию в течение **3 недель** с момента приготовления (остаток следует уничтожить).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным оценить частоту развития невозможно).

Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль, тошнота, рвота.

Взрослые пациенты

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – кандидоз (в том числе, кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции; нечасто – вагинит; редко – колит, вызванный применением антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозный колит)*.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилаксия*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – гипонатриемия; редко – лактоацидоз*.

Нарушения психики: часто – бессоница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – судороги*, периферическая нейропатия*, изменение вкусовых ощущений, гипостезия, парестезия; частота неизвестна – серотониновый синдром.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нейропатия зрительного нерва*, затуманенное зрение*; редко – появление дефектов полей зрения*; частота неизвестна – неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение остроты зрения*, изменение цветового зрения*.

08.11.2023

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – звон в ушах.

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

Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления; нечасто – транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – рвота, диарея, тошнота, локализованная или генерализованная боль в области живота, включая спазмы в животе, запор, диспепсия; нечасто – спазмы в животе[#], вздутие живота, изменение цвета языка*, панкреатит, гастрит, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, прочие нарушения состояния языка; редко – поверхностное изменение цвета зубов*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)); нечасто – повышение концентрации общего билирубина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд, сыпь*; нечасто – буллезные поражения кожи, тяжелые кожные нежелательные реакции, ангионевротический отек*, крапивница, дерматит, повышенная потливость; редко – токсический эпидермальный некролиз*[§], синдром Стивенса-Джонсона*[§], васкулит при гиперчувствительности*, алоpecia.

Нарушения со стороны скелетной мышечной и соединительной ткани: редко – рабдомиолиз*[^].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – повышение концентрации мочевины в крови; нечасто – почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия.

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, утомляемость, жажда.

Лабораторные показатели: часто – отклонение от нормы показателей функции печени, повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, липазы, амилазы, повышение концентрации глюкозы не натощак, снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или снижение калия или гидрокарбонатов; нечасто – отклонение от нормы гематологических показателей, повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

08.11.2023

* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

§ Частота нежелательных явлений, представленная оценочной верхней границей 95% доверительного интервала, рассчитанной с использованием «Правила 3».

Нежелательные реакции «спазмы в животе» определяются по классификации MedDRA как термин нижнего уровня, а не предпочтительный термин.

^См. раздел «Особые указания».

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. При применении незарегистрированного препарата в рамках программ раннего доступа для пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, у 2,5% (33/1326) пациентов, которые получали линезолид \leq 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 переливания крови, составило 9% среди пациентов, получающих линезолид \leq 28 дней (3/33), и 15% (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях с участием более 500 пациентов детского возраста (с рождения до 17 лет), не указывают, что профиль безопасности линезолида для детей отличается от профиля безопасности для взрослых.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки линезолида не сообщалось. Рекомендуется симптоматическое лечение (в том числе необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). Нет данных относительно ускорения выведения линезолида при перитонеальном диализе или гемоперфузии. Примерно 30 % линезолида выводится в течение 3 часов при гемодиализе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не индуцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при приеме линезолида. При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетические характеристики варфарина не меняются. Такие

08.11.2023

препараты, как варфарин и фенитоин, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9, можно применять одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия *псевдоэфедрина* и *фенилпропаноламина*. В связи с этим рекомендуется снижать начальные дозы следующих групп препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

В исследованиях I, II и III фазы не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Сообщалось об очень редких спонтанных случаях развития серотонинового синдрома при одновременном применении линезолида и серотонинергических препаратов (см. раздел «Противопоказания» и «Особые указания»).

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

Рифампицин вызывал снижение C_{max} и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 %, соответственно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Смертность у пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями

В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями было отмечено превышение смертности у пациентов, получавших линезолид, по сравнению с пациентами, получавшими ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)]. Основным фактором, оказывающим влияние на уровень смертности, был статус грамположительной инфекции в исходный момент времени. Показатель летальности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами (отношение шансов 0.96; 95% доверительный интервал: 0.58–1.59), но был значительно выше ($p=0.0162$) в группе линезолида, когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе (отношение шансов 2.48; 95% доверительный интервал: 1.38-4.46). Наибольший дисбаланс отмечен во время лечения и в течение 7 дней после окончания антибиотикотерапии. В ходе исследования больше пациентов в группе линезолида

08.11.2023

приобретали грамотрицательные микроорганизмы и впоследствии погибали от инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, или полимикробных инфекций. Таким образом, в случае осложненных инфекций кожи и мягких тканей линезолид следует использовать у пациентов с известной или возможной ко-инфекцией грамотрицательными микроорганизмами, только если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел «Показания»). В этих случаях показано одновременно дополнительное применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору.

Миелосупрессия

У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. Тромбоцитопения может чаще возникать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от применения у пациента гемодиализа, и у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. У пожилых пациентов также повышен риск развития данного состояния. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени, а также при одновременном применении препаратов, снижающих гемоглобин или количество тромбоцитов или их функциональные свойства, 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.

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

08.11.2023

У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного 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 А и В, 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 колонэктомия. 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.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

Сообщалось о периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва и неврите зрительного нерва, которые иногда прогрессируют до потери зрения, у пациентов, которые получали лечение линезолидом; эти сообщения имели место, в первую очередь, у пациентов, получавших лечение на протяжении периодов времени, которые были дольше максимальной рекомендованной продолжительности лечения, составляющей 28 дней.

При появлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, 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.

Лактоацидоз

В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне

08.11.2023

приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, боль в животе, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат-анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез белка митохондрий. Побочные эффекты, такие как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая или зрительного нерва), могут возникнуть в результате этого торможения; эти эффекты являются более распространенными, когда препарат используется больше, чем 28 дней.

Судороги

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.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО); однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессантный эффект. Имеются очень ограниченные данные из исследований лекарственных взаимодействий и в отношении безопасности линезолида при применении у пациентов с основными заболеваниями и/или при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут подвергнуть их риску, обусловленному ингибированием МАО. Следовательно, применение линезолида не рекомендуется в этих обстоятельствах, кроме случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения и мониторинга пациента, получающего препарат (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Серотониновый синдром

Сообщалось о спонтанных случаях развития серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и опиоиды (см. раздел «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 могут наблюдаться

08.11.2023

симптомы синдрома «отмены».

Рабдомиолиз

Сообщалось о случаях рабдомиолиза при применении линезолида. Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, прием линезолида следует прекратить и начать соответствующую терапию.

Гипонатриемия

У некоторых пациентов, получавших линезолид, наблюдались гипонатриемия и / или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH). Рекомендуется регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке крови у пожилых людей, у пациентов, принимающих диуретики, и у других пациентов с риском гипонатриемии.

Окрашивание зубной эмали

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

Гипогликемия

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. В случае возникновения гипогликемии необходима коррекция дозы инсулина/гипогликемических препаратов или отмены линезолида.

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей тирамин (такие, как красное вино, созревший сыр, некоторые алкогольные напитки, копченое мясо, экстракты дрожжей, продукты из ферментированных соевых бобов, такие как соевый соус).

Суперинфекция

Клинических исследований, изучавших эффект применения 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

08.11.2023

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.

Вспомогательные вещества

Восстановленная суспензия для приема внутрь содержит источник фенилаланина (аспартам) в количестве, эквивалентном 20 мг/5 мл. Следовательно, эта лекарственная форма может причинить вред лицам с фенилкетонурией. Для пациентов с фенилкетонурией рекомендовано применение раствора для инфузий или таблеток.

Суспензия также содержит сахарозу, фруктозу, сорбитол, маннитол и натрий в количестве, эквивалентном 1,7 мг/мл. Следовательно, ее не следует применять у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, сопровождающимися непереносимостью фруктозы, нарушением всасывания глюкозы-галактозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью. При приеме более 2 недель может вызвать поражение зубов.

Препарат содержит 6,3 г сахарозы в дозе 5 мл, что следует принимать во внимание у пациентов с сахарным диабетом.

Из-за содержания маннитола и сорбитола суспензия для приема внутрь может обладать легким слабительным эффектом. Препарат содержит 8,5 мг натрия на дозу 5 мл. Содержание натрия следует принимать во внимание у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления натрия. Этот лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (спирта) — менее 100 мг на 5 мл.

Лекарственный препарат содержит натрия бензоат, который повышает риск развития желтухи у новорожденных.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Во время лечения линезолидом управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, не рекомендуется. Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (как описано в разделах «Побочное действие» и «Особые указания»).

ФОРМА ВЫПУСКА

08.11.2023

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл.

По 66 г препарата во флакон из темного стекла (тип III Евр. Ф.) вместимостью 150 мл с пластмассовой завинчивающейся крышкой, обеспечивающей защиту от вскрытия детьми.

Возможно наличие мембраны из бумаги.

1 флакон вместе с пластмассовой мерной ложечкой и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре **не выше 25 °С**, не замораживать.

Готовую суспензию хранить в плотно закрытом флаконе, помещенном в картонную пачку, при температуре **не выше 25 °С не более 21 дня**, не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк, США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Неолфарма, Инк., Пуэрто-Рико

Адрес: Ярдинес стрит 99, Кагуас, Пуэрто-Рико 00725

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ

Фармация и Апджон Кампани ЭлЭлСи, США

Адрес: 7000, Портедж Роуд, Каламазу, Мичиган 49001, США.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Пфайзер Инновации»:

123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ "Башня на Набережной" (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-55-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

08.11.2023