

УТВЕРЖЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
№ _____
Регистрационное удостоверение
№ UA/14768/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЛАЕН®
(LION®)

Состав:

действующее вещество: линезолид (linezolid);

1 таблетка содержит линезолида 600 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал частично кукурузный, натрия крахмала (тип А), гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, покрытие Opadry 03B58600 белый: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: овальные, гладкие с обеих сторон двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Антибактериальные средства для системного применения. Код АТХ J01X X08.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Общие характеристики.

Линезолид является синтетическим антибактериальным средством, принадлежащим к новому классу противомикробных препаратов – оксазолидинонам.

Он проявляет активность *in vitro* против аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Линезолид селективно ингибирует синтез белков в бактериальных клетках путем уникального механизма действия. В частности, он связывается с участком на бактериальной рибосоме (23S субъединица с 50S) и препятствует образованию функционального 70S иницирующего комплекса, который является важным компонентом процесса трансляции.

Чувствительность.

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 sp.*

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

*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.

Резистентность.

Перекрестная резистентность.

Механизм действия линезолида отличается от такового других классов антибиотиков. Исследование клинических штаммов (метициллинрезистентных стафилококков, ванкомицин-резистентных 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 препаратов.

Резистентность к линезолиду связана с точечными мутациями в 23S рРНК. Снижение чувствительности к линезолиду наблюдается при применении у пациентов с инфекциями, трудно поддающимися лечению, и/или при применении в течение длительного времени. Сообщалось о резистентности к линезолиду энтерококков, золотистого стафилококка и коагулазанегативных стафилококков. Как правило, это было связано с длительными курсами терапии и наличием протезных материалов или недренированных абсцессов. Когда в больнице встречаются устойчивые к антибиотикам микроорганизмы, важно акцентированных на правилах борьбы с инфекцией.

Фармакокинетика.

Линезолид, действующее вещество препарата Лаен[®], является биологически активным веществом, метаболизируется с образованием неактивных производных.

Абсорбция.

Линезолид быстро и в значительном объеме абсорбируется после перорального применения. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2 часов после приема препарата. Биодоступность линезолида при пероральном применении является полной (почти 100%). Поэтому линезолид можно применять перорально или без коррекции дозы. Линезолид можно применять независимо от приема пищи. После приема в дозе 600 мг дважды в сутки максимальная и минимальная концентрации в равновесном состоянии составляют 21,2 мг/л и 6,15 мг/л соответственно. Равновесное состояние достигается на второй день терапии. Время до достижения максимальной концентрации увеличивается с 1,5 до 2,2 часа, а 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 в организме.

Линезолид быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Степень связывания с белками плазмы крови – около 31% и не зависит от концентрации препарата в плазме крови. Объем распределения линезолида в равновесном состоянии у здоровых взрослых

добровольцев составляет в среднем 40–50 л, что примерно соответствует общему количеству жидкости в теле. Отношение концентрации линезолида в слюне и поте к концентрации в плазме крови составляет 1,2:1 и 0,55:1 соответственно. Отношение концентрации в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в альвеолярных клетках легких до максимальной концентрации в плазме крови в равновесном состоянии – 4,5:1 и 0,15:1 соответственно. Отношение концентрации в спинномозговой жидкости к максимальной концентрации в плазме крови после многократного приема линезолида – 0,7:1.

Метаболизм.

Линезолид в основном метаболизируется путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных производных карбоксильной кислоты с разомкнутым кольцом: метаболита аминоэтоксиуксусной кислоты (PNU-142300) и метаболита гидроксиэтилглицина (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтилглицин (PNU-142586) является преобладающим метаболитом у человека, который, как полагают, образуется путем неферментативного процесса. Метаболит аминоэтоксиуксусная кислота (PNU-142300) определяется в меньшем количестве. Также идентифицированы другие «малые» неактивные метаболиты. Известно, что линезолид минимально метаболизируется с возможным участием в этом процессе системы цитохрома человека P 450. Однако метаболические пути для линезолида полностью не изучены.

Выведение.

У пациентов с нормальной функцией почек или с незначительной или умеренно выраженной почечной недостаточностью линезолид в равновесном состоянии преимущественно выводится с мочой в виде PNU-142586 метаболита (40 %), в неизменном виде (30 %) и в виде PNU-142300 метаболита (10 %). Препарат в неизменном виде в кале практически не проявляется, тогда как доля каждого из основных метаболитов, PNU-142586 и PNU-142300, составляет 6 % и 3 % соответственно. Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5–7 часов.

Непочечный клиренс составляет примерно 65 % от общего клиренса линезолида. Незначительная степень нелинейности клиренса наблюдается при повышении дозы линезолида. Очевидно, это является следствием более низкого почечного и непочечного клиренса при высоких концентрациях линезолида. Однако эта разница в клиренсе незначительна и не влияет на явный период полувыведения.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью.

После разового введения в дозе 600 мг наблюдалось 7–8-кратное повышение системной экспозиции двух основных метаболитов линезолида в плазме крови у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин.). Однако значение экспозиции по показателю площади под кривой «концентрация/время» (AUC) для исходного соединения оставалось неизменным. Хотя определенное количество основных метаболитов линезолида выводится из организма при проведении гемодиализа, уровень метаболитов в плазме крови после однократного введения в дозе 600 мг все еще оставался выше после процедуры гемодиализа, чем у пациентов с нормальной функцией почек или с незначительной или умеренно выраженной почечной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Ограниченные данные указывают на то, что фармакокинетика линезолида, PNU-142300 и PNU-142586 не нарушаются у пациентов с незначительной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью (класс А или В по шкале Чайлда – Пью). Фармакокинетические параметры линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда – Пью) не изучались. Однако, поскольку линезолид метаболизируется путем неферментативного процесса, недостаточность

функции печени существенно не повлияет на его метаболизм.

Дети в возрасте от 12 до 17 лет.

Фармакокинетика линезолида была подобна таковой у взрослых при применении препарата в дозе 600 мг.

Назначение препарата в дозе 600 мг каждые 12 часов ежедневно обеспечивает такую же экспозицию препарата, как и у взрослых лиц, получающих препарат в той же дозе.

Пациенты пожилого возраста.

Фармакокинетика линезолида у лиц старше 65 лет существенно не меняется.

Женщины.

Для женщин характерен более низкий объем распределения линезолида, чем для мужчин, а средний клиренс (скорректированный по массе тела) снижен примерно на 20 %. Концентрация линезолида в плазме крови выше у женщин, что частично может объясняться разницей в массе тела. Однако, поскольку средний период полувыведения у мужчин и женщин существенно не отличается, не ожидается, что концентрация в плазме крови женщин будет существенно превышать ту, которая хорошо переносится, следовательно, коррекцию дозы линезолида проводить не нужно.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами определенных микроорганизмов, при таких состояниях:

- нозокомиальная пневмония
- внебольничная пневмония
- осложненные инфекции кожи и ее структур, в частности инфекции на фоне диабетической стопы без сопутствующего остеомиелита, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительными и метициллинрезистентными изолятами), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*; линезолид не был изучен в лечении язвенных пролежней;
- неосложненные инфекции кожи и ее структур, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительными изолятами) или *Streptococcus pyogenes*;
- резистентные к ванкомицину инфекции, вызванные *Enterococcus faecium*, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией.

Линезолид не показан для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. В случае подозрения или обнаружения грамотрицательного возбудителя нужно немедленно начать специфическую грамотрицательную терапию.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к линезолиду или к какому-либо компоненту препарата.

Одновременный прием любых лекарственных средств, угнетающих моноаминоксидазу А и В (таких как фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), или в течение двух недель после приема таких препаратов.

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

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ₁ рецепторов серотонина (триптаны), прямые и

косвенные симпатомиметики (включая адренорецепторы бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или буспирон. Следует прекратить кормление грудью в течение применения препарата (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Ингибиторы моноаминоксидазы.

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратимого действия. Существуют весьма ограниченные данные о применении линезолида у пациентов, получающих терапию препаратами, которые создают определенные риски вследствие угнетения МАО. Поэтому применение линезолида при таких обстоятельствах не рекомендуется, если невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению артериального давления.

У здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид усиливает повышение артериального давления, вызванное псевдоэфедрином и фенилпропаноламина 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 исключительно псевдоэфедрина или фенилпропаноламина, и на 8–11 мм рт. ст. при применении плацебо. Аналогичных исследований с участием пациентов с гипертензией не проводили. Рекомендуется тщательно подбирать дозы препаратов, оказывающих вазопрессорное влияние, включая допаминергические препараты, чтобы получить желаемый результат при комбинированном применении линезолида с этими препаратами.

Потенциальные серотонинергические взаимодействия.

Есть данные об отсутствии проявлений серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, патологический румянец, усиленное потоотделение, гиперпирексия) у здоровых добровольцев, получавших декстрометорфан (две дозы по 20 мг с интервалом в 4 часа) в комбинации с линезолидом или без него. Однако в постмаркетинговый период было получено одно сообщение о возникновении проявлений, подобных проявлениям серотонинового синдрома, у пациента, который принимал линезолид и декстрометорфан; эти проявления исчезли после отмены обоих препаратов.

В течение клинического применения линезолида и серотонинергических 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 лечение как линезолидом, так и серотонинергическими препаратами имеет решающее значение, описано в разделе «Особенности применения».

Применение в сочетании 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 чрезмерного потребления продуктов и напитков с большим содержанием тирамина (а именно зрелых сыров, дрожжевых экстрактов, недистиллированных алкогольных напитков и ферментированных продуктов из соевых бобов, таких как соевый соус).

Препараты, метаболизирующиеся с помощью цитохрома P450.

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

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 суток), 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 снижение среднего максимального международного нормализованного отношения (МНО) при одновременном применении на 10%, при этом AUC МНО снижалась на 5 %. Данных о пациентах, которые одновременно получали варфарин и линезолид, недостаточно для оценки клинического значения.

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, рифампицином, имипенемом/циластатином, азтреонамом, ампициллином, стрептомицином.

Антиоксиданты.

При одновременном применении с витамином С или витамином Е корректировки дозы линезолида не рекомендуется.

Особенности применения.

Миелосупрессия.

Сообщалось о возникновении миелосупрессии (включая анемию, лейкопению, панцитопению и тромбоцитопению) у пациентов, принимающих линезолид. После отмены линезолида показатели измененных параметров крови возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Вероятно, риск развития этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском возникновения патологических изменений крови по сравнению с таковым у молодых пациентов. 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 в таких группах пациентов: пациенты с уже существующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией; пациенты, которые получают сопутствующие препараты, способные снижать уровень гемоглобина, уменьшать количество форменных элементов крови или негативно 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 нужно проводить тщательный мониторинг показателей общего анализа крови и внедрять соответствующие стратегии лечения.

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

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

Также сообщалось о случаях сидеробластной анемии. Среди случаев, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получало линезолид в течение более 28 дней. После отмены линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливало в результате проведения лечения анемии или даже без лечения.

Дисбаланс показателей летальности в клиническом исследовании с участием пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями системы кровообращения, 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/диклоксацилином/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 похожи (преимущественное соотношение 0,96; 95 % доверительный интервал: 0,58–1,59), но в группе лечения линезолидом частота летальных исходов была значительно выше ($p=0,0162$) у пациентов с каким-либо дополнительным возбудителем или отсутствием возбудителей на начальном уровне (преимущественное соотношение 2,48; 95% доверительный интервал: 1,38–4,46). Наибольший дисбаланс наблюдался во время лечения и в течение 7 дней с момента отмены исследуемого препарата. У большинства пациентов в группе лечения линезолидом обнаружили грамотрицательные инфекции в течение исследования, эти пациенты 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.

Диарея и колит, связанные с применением антибиотиков.

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 подозрении на диарею или колит, связанный с применением антибиотиков, или подтверждение диагноза необходимо прекратить текущее лечение антибактериальными препаратами (включая линезолид) и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. В таких ситуациях противопоказано применение препаратов, которые подавляют перистальтику.

Лактоацидоз.

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

Дисфункция митохондрий.

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

Серотониновый синдром.

Поступали спонтанные сообщения о развитии серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты (такие, как СИОЗС). Поэтому одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. «Противопоказания»), за исключением случаев, когда применение как линезолида, так и одновременно с ним применение серотонинергических препаратов имеют решающее значение. В таких случаях пациент должен находиться под пристальным 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 синдрома отмены.

Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления.

За исключением случаев, когда возможно наблюдение за пациентами относительно возможного 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 косвенные симпатомиметики (например псевдоэфедрин), вазопрессоры (например эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические средства (например дофамин, добутамин).

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва.

Сообщалось о развитии периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва, которая иногда прогрессировала до потери зрения у пациентов, получавших лечение линезолидом. Такие сообщения прежде всего касались пациентов, получавших лечение в течение более 28 дней (максимальная рекомендуемая продолжительность лечения).

Всем пациентам необходимо сообщать врачу о возникновении симптомов нарушения зрения, таких как изменения остроты зрения, изменения 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 рекомендованных 28 дней, 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 у пациентов, получающих или недавно получавших терапию антибактериальными препаратами для лечения туберкулеза.

Судороги.

Сообщалось о случаях судорог у пациентов, получавших терапию линезолидом. В большинстве случаев сообщали о таком факторе риска, как судороги в анамнезе. Пациентам необходимо сообщать врачам, если у них ранее возникали судороги.

Ингибиторы моноаминоксидазы.

Линезолид является неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО) обратной силы. Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессивного эффекта. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов и исследований безопасности линезолида было получено весьма 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 невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациента (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение в сочетании с насыщенными тирамином продуктами.

Пациентам следует рекомендовать избегать потребления 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 возникновения симптоматической гипогликемии при применении линезолида, неселективного ингибитора МАО обратного 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 возникнуть необходимость в уменьшении дозы инсулина или перорального гипогликемического средства или прекращении применения перорального гипогликемического средства, инсулина или линезолида.

Суперинфекция.

Нет данных о влиянии линезолида на нормальную микрофлору. Применение антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, примерно у 3% пациентов, получавших линезолид в рекомендуемых дозах, 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 является больше теоретического риска (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Пол.

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

Нарушение фертильной функции.

Есть данные об обратимом снижении фертильности и индуцированной аномальной морфологии сперматозоидов у взрослых самцов крыс при уровне экспозиции линезолида, что примерно равно ожидаемому у человека.

О возможности влияния линезолида на репродуктивную функцию мужчин неизвестно.

Длительность применения.

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

Отдельные заболевания.

Нет опыта применения линезолида для лечения пациентов с 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 при отсутствии 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.

Беременность.

Данные о применении линезолида беременными женщинами ограничены. Результаты исследований на животных продемонстрировали наличие репродуктивной токсичности. Существует потенциальный риск для человека. Лаен® не следует применять в период беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Кормление грудью.

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

Фертильность.

В исследованиях на животных получены данные по снижению фертильности при применении линезолида.

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

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

Способ применения и дозы.

Лаен® назначать 2 раза в сутки перорально независимо от приема пищи.

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

Рекомендации относительно продолжительности 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 составляет 28 дней. Безопасность и эффективность применения линезолида дольше 28 дней не установлены.

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

Рекомендации по дозировке согласно показаниям приведены в таблице ниже.

Показания	Доза	Рекомендованная продолжительность лечения (суток подряд)
	Взрослые и дети старше 12 лет	
Нозокомиальная пневмония	600 мг каждые 12 часов	10–14
Внебольничная пневмония, включая формы, сопровождающиеся бактериемией		
Осложненные инфекции кожи и ее структур		
Резистентные к ванкомицину инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , включая формы, сопровождающиеся бактериемией	600 мг каждые 12 часов	14–28
Неосложненные инфекции кожи и ее структур	Взрослые: 400 мг каждые 12 часов * Дети старше 12 лет: 600 мг каждые 12 часов	10–14

*Применять линезолид в другой лекарственной форме с возможностью соответствующего дозирования.

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 нужен, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%.

Максимальная доза для взрослых и детей старше 12 лет не должна превышать 600 мг 2 раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста. Нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью. Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с какой-либо 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. Независимо от функции почек достигались одинаковые концентрации линезолида в плазме крови, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется проводить коррекцию дозы. Однако, учитывая отсутствие информации о клинической значимости накопления основных метаболитов, следует учесть при применении линезолида пациентам с почечной недостаточностью и наличием потенциальных рисков накопление таких метаболитов. И линезолид, и два метаболита выводятся с помощью гемодиализа. Информация о влиянии перитонеального диализа на фармакокинетику линезолида отсутствует. Поскольку через 3 часа после введения препарата примерно 30% дозы выводится в течение трехчасового сеанса гемодиализа, пациентам, которые получали подобное лечение, линезолид следует назначать после гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Нет необходимости в коррекции дозы. Однако клинические данные по этому вопросу ограничены, поэтому рекомендуется

применять линезолид этим пациентам только тогда, когда ожидаемая польза от лечения будет превышать потенциальный риск (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Дети.

Препарат в данной лекарственной форме применять детям в возрасте от 12 лет.

Передозировка.

Специфический антидот неизвестен.

Не было зарегистрировано случаев передозировки.

В случае передозировки показано симптоматическое лечение вместе с проведением мероприятий по поддержке уровня клубочковой фильтрации. Около 30% принятой дозы препарата выводится в течение 3 часов путем гемодиализа, но нет данных по выведению линезолида с помощью перитонеального диализа или гемоперфузии. Два основных метаболита линезолида также в определенной степени выводятся путем гемодиализа.

Побочные реакции.

Указанная информация основывается на данных, полученных из клинических исследований, в которых взрослые пациенты получали рекомендованные дозы линезолида в течение периода до 28 дней.

Чаще всего сообщали о диарее (8,4%), головной боли (6,5%), тошноте (6,3%) и рвоте (4,0%).

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, включены в перечень ниже с указанием частоты возникновения как «частота неизвестна», поскольку частоту возникновения нельзя установить по имеющимся данным.

Побочные реакции, о которых сообщали во время лечения, приведены ниже по такой классификации частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – частоту нельзя установить по имеющимся данным.

Инфекции и инвазии: часто – кандидоз, оральный кандидоз, вагинальный кандидоз, грибковые инфекции; нечасто – вагинит; редко - антибиотикоассоциированные колиты, включая псевдомембранозный*.

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

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилаксия.

Со стороны метаболизма и питания: часто – гипонатриемия; частота неизвестна - лактоацидоз*.

Психические расстройства: часто – бессонница.

Неврологические расстройства: часто – головная боль, перверсии вкуса (металлический привкус), головокружение; нечасто – гипестезия, парестезии, судороги*; частота неизвестна – серотониновый синдром**, периферическая нейропатия*.

Со стороны органа зрения: нечасто – ухудшение зрения, затуманивание зрения*; редко – дефект поля зрения*; частота неизвестна – неврит зрительного нерва*, зрительная нейропатия*, потеря зрения*, изменение зрительного ощущения*, изменение восприятия цвета*.

Со стороны органов слуха и лабиринта: нечасто – звон в ушах.

Со стороны сердца: нечасто – аритмия (тахикардия).

Со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия; нечасто – флебит, тромбофлебит, транзиторная ишемическая атака.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто – отклонение от норм показателей функции печени, повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы; нечасто – повышение общего билирубина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – зуд, сыпь, нечасто – дерматит, чрезмерное потоотделение, крапивница; частота неизвестна – буллезные поражения кожи, включая синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, алопеция.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто – повышение азота мочевины крови; нечасто – полиурия, почечная недостаточность, повышение креатинина.

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

Общие нарушения: часто – лихорадка, локализованная боль; нечасто – озноб, усталость, нарастание ощущения жажды.

Исследования.

Биохимия:

- часто – повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, азота мочевины крови, креатинкиназы, липазы, амилазы; снижение общего белка, альбумина, натрия, кальция, повышение или снижение калия или бикарбоната, постпрандиального (не натощак) уровня глюкозы;

- нечасто – повышение билирубина, креатинина, натрия, кальция, снижение глюкозы без голодания, повышение или снижение хлоридов.

Гематология

- часто – повышение количества нейтрофилов или эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов

- нечасто – повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

*См. раздел «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, у 2,0% пациентов отмечалась анемия. В программе с применением незарегистрированного лекарственного средства по гуманитарной программе (compassionate use) с участием пациентов с инфекциями, которые угрожают жизни, и сопутствующими заболеваниями, процент пациентов, у которых возникла анемия после приема линезолида в течение ≤ 28 дней составил 2,5% (33 из 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, которые лечились в течение ≤ 28 дней и 15% (8 из 53) у тех, кто лечился в течение > 28 дней.

Побочные реакции, связанные с применением линезолида, которые были оценены редко как реакции тяжелой степени: локализованная абдоминальная боль, транзиторный ишемический приступ и артериальная гипертензия.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг

соотношения риск/польза применения лекарственного средства. Квалифицированных работников в сфере здравоохранения просят сообщать о каких-либо подозреваемых нежелательных реакциях в соответствии с локальной системой отчетности.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 4 таблетки в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке.

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

СП-289 (А), РИИКО Индастриал ареа, Чопанки, Бхивади, Дист. Алвар (Раджастан), Индия
/ SP-289 (A), RIIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата последнего пересмотра.