



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛАЕН®

Торговое название препарата: Лаен®

Действующее вещество (МНН): линезолид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: линезолид 600 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза PH101, частично прежелатинизированный крахмал 1500, крахмалгликолят натрия, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза PH102, стеарат магния, Opadry белый 03B58600, очищенная вода.

Описание: белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальное средство

Код АТХ: J01XX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Общие свойства

Линезолид является синтетическим антибактериальным средством, который относится к новому классу противомикробных препаратов, оксазолидинонов. Он обладает активностью *in vitro* против аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид избирательно ингибирует синтез бактериальных белков с помощью уникального механизма действия. В частности, он связывается с участком на бактериальной рибосоме (23S субъединицы 50S) и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции.

Постантибиотический эффект (ПАЭ) линезолида *in vitro* для *Staphylococcus aureus* составляет приблизительно 2 часа. При оценке на животных моделях ПАЭ *in vivo* составил 3,6 и 3,9 часа для *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соответственно. В исследованиях на животных ключевым фармакодинамическим показателем эффективности было время, в течение которого уровень линезолида в плазме превышал минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для возбудителя инфекции.

Контрольные точки

Контрольные точки минимальной ингибирующей концентрации (МИК), установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) для стафилококков и энтерококков: чувствительные при ≤ 4 мг/л и резистентные при >4 мг/л. Для стрептококков (включая *S. pneumoniae*) контрольные точки: чувствительные ≤ 2 мг/л и резистентные >4 мг/л.

Невидоспецифические контрольные точки МИК: чувствительные при 2 мг/л и резистентные при >4 мг/л. Эти значения были определены главным образом на основе показателей фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределений МИК конкретных видов. Они предназначены только для использования в отношении микроорганизмов, которым не была назначена конкретная контрольная точка, а не для тех видов, которым тестирование на чувствительность не рекомендуется.

Чувствительность

Для определённых видов распространённость приобретенной резистентности может изменяться со временем и географически, поэтому локальная информация об резистентности является желательной, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если локальная распространённость резистентности вызывает сомнения в эффективности лекарственного средства, по крайней мере, относительно некоторых видов инфекций, необходимо обратиться за консультацией к специалисту.

Категория
<u>Чувствительные микроорганизмы</u>
Грамположительные аэробные микроорганизмы: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * коагулазонегативные стафилококки <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * стрептококки группы С стрептококки группы G
Грамположительные анаэробные микроорганизмы: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Разновидности <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Устойчивые организмы</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> виды <i>Enterobacteriaceae</i> Разновидности <i>Pseudomonas</i>

* Клиническая эффективность была продемонстрирована в отношении чувствительных изолятов во время применения согласно подтверждённым клиническим показаниям.

Хотя линезолид демонстрирует некоторую активность *in vitro* против *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, не имеется достаточно данных для доказательства клинической эффективности.

Резистентность

Кросс-резистентность

Механизм действия линезолида отличается от механизма действия других классов антибиотиков. Исследования *in vitro* с клиническими изолятами (включая устойчивые к метициллину стафилококки, устойчивые к ванкомицину энтерококки и устойчивые к пенициллину и эритромицину стрептококки) показывают, что линезолид обычно активен против организмов, которые устойчивы к одному или некоторым другим классам антимикробных средств.

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

Как описано в отношении других антибиотиков, при использовании у пациентов с трудно поддающимся лечению инфекциями и/или в течение длительного периода применения, наблюдается заметное снижение чувствительности к линезолиду. Сообщалось о резистентности к линезолиду у энтерококков, *Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных стафилококках. Как правило, это связано с длительными курсами терапии и наличием материалов протезирования или недренированных абсцессов. Важно отметить значимость системы борьбы с внутрибольничными инфекциями.

Информация из клинических исследований

Исследования у детей

В открытом исследовании при лечении инфекций, вызванных предполагаемыми или доказанными резистентными грамположительными возбудителями (включая нозокомиальную пневмонию, осложненные инфекции кожи и её придатков, бактериемия, связанная с катетером, бактериемия неизвестного происхождения и другие инфекции), у детей, в возрасте от рождения до 11 лет, эффективность линезолида (10 мг/кг каждые 8 ч) сравнивалась с ванкомицином (10-15 мг/кг каждые 6-24 ч). Частота клинического излечения в популяции, поддающейся клинической оценке, составила 89,3% (134/150) и 84,5% (60/71) для линезолида и ванкомицина соответственно (95% ДИ: - 4.9, 14.6).

Фармакокинетика

Лаен® главным образом содержит (S-)линезолид, который биологически активен и метаболизируется с образованием неактивных производных.

Всасывание

Линезолид быстро и хорошо всасывается после перорального применения. Максимальные концентрации в плазме достигаются в течение 2 часов после приёма дозы. Абсолютная пероральная биодоступность линезолида (пероральная и внутривенная дозировка в перекрестном исследовании) является полной (приблизительно 100%). Приём с пищей не оказывает значительного влияния на абсорбцию, а абсорбция при приеме пероральной суспензии такая же, как и при приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Установлено, что плазменные концентрации C_{max} и C_{min} линезолида (средние значения и [SD]) в равновесном состоянии, после внутривенного введения два раза в день дозы 600 мг, составляет 15,1 [2,5] мг/л и 3,68 [2,68] мг/л соответственно.

В другом исследовании после перорального приёма дозы 600 мг два раза в день равновесные показатели C_{max} и C_{min} составили 21,2 [5,8] мг/л и 6,15 [2,94] мг/л соответственно. Равновесные состояния достигаются на второй день применения.

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии составляет около 40-50 литров у здоровых взрослых добровольцев и приближается к общему количеству воды в организме. Связывание с белками плазмы составляет около 31% и не зависит от концентрации.

В исследованиях на добровольцах после многократного применения концентрации линезолида были определены в различных жидкостях у ограниченного числа субъектов. Соотношение линезолида в слюне и поте относительно плазмы составляло 1,2:1,0 и 0,55:1,0 соответственно. При оценке равновесной C_{max} соотношение в бронхоальвеолярной жидкости и альвеолярных клетках легких составляло 4,5:1,0 и 0,15:1,0 соответственно. В небольшом исследовании субъектов с вентрикуло-перитонеальными шунтами и невоспалёнными мозговыми оболочками, после многократного применения линезолида соотношение линезолида в спинномозговой жидкости к плазме при C_{max} составляло 0,7:1,0.

Метаболизм

Линезолид главным образом метаболизируется путем окисления морфолинового кольца, с образованием двух неактивных производных карбоновой кислоты с открытым кольцом: метаболит аминоксуксусной кислоты (PNU-142300) и метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-142586) является основным метаболитом человека и, предположительно, образуется ферментативным путем. Метаболита аминоксуксусной кислоты (PNU-142300) образуется меньше. Идентифицированы другие незначительные и неактивные метаболиты.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек, почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести линезолид в равновесном состоянии, в основном, выводится из организма с мочой в виде метаболита PNU-142586 (40%), в неизменном виде (30%) и в виде метаболита PNU-142300 (10%). В кале практически нет исходного препарата, тогда как, приблизительно 6% и 3% принятой дозы представлены метаболитами PNU-142586 и PNU-

142300 соответственно. Период полувыведения линезолида в среднем составляет около 5-7 часов.

Внепочечный клиренс составляет около 65% от общего клиренса линезолида. Небольшая степень нелинейности в клиренсе наблюдается при увеличении доз линезолида. Это, видимо, связано с более низким почечным и внепочечным клиренсом при более высоких концентрациях линезолида. Однако, разница в клиренсе небольшая и не отражается на видимом периоде полувыведения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

После приёма однократной дозы 600 мг наблюдается 7-8-кратное увеличение экспозиции двух основных метаболитов линезолида в плазме пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Однако, увеличение площади под кривой AUC исходного препарата не отмечается. Хотя содержание основных метаболитов линезолида после гемодиализа снижается, уровни метаболитов в плазме после однократного приёма дозы 600 мг и диализа значительно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек или почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

У 24 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, 21 из которых находились на регулярном гемодиализе, пиковые концентрации в плазме двух основных метаболитов после нескольких дней приема были примерно в 10 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Пиковые уровни линезолида в плазме не изменялись.

Клиническая значимость этих наблюдений не установлена, поскольку в настоящее время имеются ограниченные данные по безопасности.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Ограниченные данные указывают на то, что фармакокинетика линезолида, PNU-142300 и PNU-142586 не изменяется у пациентов с легкой или умеренной печёночной недостаточностью (например, класс А или В по классификации Чайлда-Пью). Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда-Пью) не оценивалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментативным путем, не предполагается изменения его метаболизма из-за недостаточности функции печени.

Дети и подростки (младше 18 лет)

Не имеется данных по безопасности и эффективности применения линезолида у детей и подростков (младше 18 лет), поэтому использование линезолида в этой возрастной группе не рекомендуется. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить безопасные и эффективные рекомендации по дозировке. Фармакокинетические исследования показывают, что после однократного и многократного применения у детей (от 1 недели до 12 лет) клиренс линезолида (в расчете на килограмм массы тела) был выше, чем у взрослых, но уменьшался с возрастом.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет приём 10 мг/кг каждые 8 часов в день показывал результат, приближенный к тому, который достигался при приёме дозы 600 мг два раза в день у взрослых.

У новорожденных до 1-недельного возраста системный клиренс линезолида (в расчете на килограмм массы тела) быстро увеличивается в первую неделю жизни. Таким образом, новорожденные, получающие 10 мг/кг каждые 8 часов в сутки, будут иметь наибольший показатель системной экспозиции в первый день после рождения. Тем не менее, чрезмерное накопление не ожидается при этом режиме дозирования в течение первой недели жизни, так как за этот период быстро увеличивается клиренс.

У подростков (от 12 до 17 лет) фармакокинетика линезолида была аналогична таковой у взрослых принимавших дозировку 600 мг. Таким образом, подростки, которые принимают 600 мг каждые 12 часов в сутки, будут иметь аналогичные показатели экспозиции, наблюдаемой у взрослых, получающих ту же дозу.

У детей с вентрикуло-перитонеальными шунтами, которые принимали линезолид в дозе 10 мг/кг либо каждые 12, либо каждые 8 часов, концентрации линезолида в спинномозговой жидкости были разные после однократного и многократного режима дозирования. Терапевтически устойчивые концентрации не достигались и не поддерживались в спинномозговой жидкости. Поэтому использование линезолида для эмпирического лечения пациентов детского возраста с инфекциями центральной нервной системы не рекомендуется.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика линезолида значительно не изменяется у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Женщины

Женщины имеют незначительно меньший объем распределения, чем мужчины, а средний клиренс уменьшается примерно на 20% при корректировке на вес тела. Концентрация в плазме выше у женщин, и это частично можно объяснить различиями в массе тела. Однако, так как, период полувыведения линезолида существенно не отличается у мужчин и женщин, концентрации в плазме у женщин, предположительно, не превышают в значительной степени таковые установленные и рекомендуемые, поэтому корректировки дозы не требуются.

Показания к применению

Нозокомиальная пневмония/Внебольничная пневмония

Лаен® показан для лечения внебольничной и нозокомиальной пневмонии, если известно или подозревается, что она вызвана чувствительными грамположительными бактериями. Назначая препарат Лаен®, при выборе подходящего лечения, следует принимать во внимание результаты микробиологических тестов или информацию о распространенности устойчивости к антибактериальным средствам среди грамположительных бактерий.

Линезолид не активен в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями. Если грамотрицательный возбудитель установлен или подозревается специфическая терапия в отношении грамотрицательных микроорганизмов должна начинаться одновременно.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Лаен® показан для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, только если микробиологическое исследование установило, что инфекция вызвана чувствительными грамположительными бактериями.

Линезолид не активен в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями. Линезолид следует применять у пациентов со сложными инфекциями кожи и мягких тканей с известной или возможной ассоциированной инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами только в случае, если нет альтернативных вариантов лечения. При наличии грамотрицательных возбудителей инфекции показана комбинированная терапия.

Лечение линезолидом следует начинать только в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, таким как микробиолог или специалист по инфекционным заболеваниям.

Перед применением следует изучить официальное руководство по надлежащему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Лаен®, могут применяться в качестве начальной терапии. Пациенты, которые начинают лечение парентеральными формами, при наличии клинических показаний, могут быть переведены на пероральное применение. При таких случаях не требуется корректировка дозы, поскольку линезолид имеет пероральную биодоступность приблизительно 100%.

Рекомендуемая дозировка и длительность лечения для взрослых

Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации инфекции и её тяжести, а также от клинического ответа пациента.

Далее отражены рекомендации по продолжительности лечения, которые также применяются и в клинических исследованиях. Более короткие схемы лечения могут быть приемлемыми в отношении некоторых видов инфекций, но они не изучались в клинических исследованиях.

Максимальная продолжительность лечения - 28 дней. Безопасность и эффективность линезолида при применении более 28 дней не установлены.

В отношении инфекций, связанных с сопутствующей бактериемией увеличения рекомендуемой дозы или продолжительности лечения, не требуется.

Ниже представлены идентичные рекомендации по режиму дозирования таблеток для перорального применения:

Инфекции	Дозировка	Длительность лечения
Нозокомиальная пневмония	по 600 мг два раза в день	10-14 дней подряд
Внебольничная пневмония		
Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей	по 600 мг два раза в день	

Дети

Безопасность и эффективность применения линезолида у детей в возрасте младше 18 лет не установлены.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется

Нарушение функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин)

Коррекция дозы не требуется. В связи с неизвестной клинической значимостью более высокой экспозиции (до 10 раз) двух основных метаболита линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид следует применять с особой осторожностью у таких пациентов и только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Поскольку приблизительно 30% дозы линезолида выводится в течение 3 часов после гемодиализа, у пациентов, получающих эту процедуру линезолид следует назначать после диализа. Первичные метаболиты линезолида в некоторой степени удаляются гемодиализом, но концентрации этих метаболитов остаются значительно выше после диализа, чем концентрации, наблюдаемые у пациентов с нормальной функцией почек или почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Поэтому линезолид следует применять с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которые находятся на диализе, и только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

На сегодняшний день нет опыта применения линезолида у пациентов, получающих непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ или альтернативные методы лечения почечной недостаточности (кроме гемодиализа).

Печёночная недостаточность

Коррекция дозы не требуется. Тем не менее, имеются ограниченные клинические данные, поэтому у таких пациентов рекомендуется применять линезолид только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Способ применения

Рекомендуемая доза линезолида принимается внутрь два раза в день.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно принимать независимо от приёма пищи.

Побочные действия

В таблице ниже приведены данные о побочных реакциях и их частоте, полученные в ходе исследований с участием более 2000 взрослых пациентов, получавших рекомендуемые дозы линезолида продолжительностью до 28 дней.

Примерно у 22% пациентов наблюдались побочные реакции. Чаще всего сообщалось о головной боли (2,1%), диарее (4,2%), тошноте (3,3%) и кандидозе (особенно оральном (0,8%) и вагинальном (1,1%) кандидозе).

Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями, связанными с приёмом препарата, которые привели к прекращению лечения, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Около 3% пациентов прекратили лечение, по причине появления побочных реакций, связанных с применением препарата.

Другие побочные реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения, включены в таблицу с категорией частоты «Неизвестно», так как фактическая частота не может быть оценена по имеющимся данным.

Сообщения о следующих нежелательных эффектах поступали во время лечения линезолидом со следующей частотой: Очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неизвестно (не может быть оценена по имеющимся данным)

Класс системы органов	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$)	Очень редко ($<1/10\,000$)	Частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	кандидоз, кандидоз ротовой полости, кандидоз влагалища, грибковые инфекции	вагинит	ассоциированный с антибиотиком колит, включая псевдомембранозный колит*		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия* [†]	лейкопения*, нейтропения, тромбоцитопения*, эозинофилия	панцитопения*		миелосупрессия*, сидеробластная анемия*
Нарушения со стороны иммунной системы					Анафилаксия
Нарушения метаболизма и питания		гипонатриемия			лактацидоз*
Психические расстройства	бессонница				

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, расстройство вкуса (металлический вкус), головокружение	конвульсии*, гипестезия, парестезия			серотониновый синдром**, периферическая нейропатия*
Нарушения со стороны органа зрения		помутнение поля зрения*	изменения поля зрения*		оптическая нейропатия*, неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменения остроты зрения*, изменения восприятия цвета*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		тиннитус			
Нарушения со стороны сердца		аритмия (тахикардия)			
Нарушения со стороны сосудов	гипертензия	транзиторные ишемические атаки, флебит, тромбоз			
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, тошнота, рвота, локализованная или общая боль в животе, запор, диспепсия	панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, изменение окраски или нарушение функции языка	поверхностное изменение цвета зубов		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	изменения показателей печеночной пробы, повышенный	увеличенный общий билирубин			

	уровень АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы				
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	зуд, сыпь	крапивница, дерматит, диафорез			буллезные расстройства, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангиоотек, алопеция
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение уровня азота мочевины крови	почечная недостаточность, повышенный уровень креатинина, полиурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		вульвовагинальное нарушение			
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышение температуры тела, локализованная боль	озноб, усталость, боль в месте инъекции, повышенная жажда			
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Биохимический анализ крови</u> Повышение уровня ЛДГ, креатинкиназы, липазы, амилазы или уровня глюкозы не натощак. Снижение уровня общего белка, альбумина, натрия или	<u>Биохимический анализ крови</u> Увеличение уровня натрия или кальция. Уменьшение уровня глюкозы не натощак. Увеличение или уменьшение уровня хлоридов. <u>Гематология</u>			

	кальция. Увеличение или уменьшение калия, или бикарбонато в. <u>Гематология</u> Увеличение количества нейтрофилов или эозинофилов . Снижение уровня гемоглобина, гематокрита или количества красных форменных элементов крови. Увеличение или уменьшение количества тромбоцитов или количества лейкоцитов	Увеличение количества ретикулоцит ов. Уменьшение количества нейтрофилов			
--	---	---	--	--	--

* См. раздел «Особые указания».

** См. раздел «Противопоказания», «Лекарственные взаимодействия»

† Смотри ниже

Следующие побочные реакции на линезолид считались серьезными в редких случаях: локализованная боль в животе, транзиторные ишемические атаки и гипертензия.

† В контролируемых клинических исследованиях, когда линезолид назначался в течение 28 дней, у 2,0% пациентов наблюдалась анемия. В благотворительной программе применения у пациентов с опасными для жизни инфекциями и сопутствующими заболеваниями, доля пациентов, у которых развилась анемия при приеме линезолида в течение ≤ 28 дней, составила 2,5% (33/1326) по сравнению с 12,3% (53/430) при лечении в течение > 28 дней. Доля случаев, связанных с тяжелой анемией, связанной с применением препарата, и требующей переливания крови составила 9% (3/33) у пациентов, получавших лечение ≤ 28 дней и 15% (8/53) у пациентов, получавших лечение в течение > 28 дней.

Дети

Данные по безопасности из клинических исследований, проведённых более чем у 500 пациентах детского возраста (от рождения до 17 лет), не показали, что профиль безопасности линезолида у детей отличается от профиля безопасности при применении у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к линезолиду или любому из вспомогательных веществ.

Линезолид не следует применять пациентам, принимающим какой-либо лекарственный препарат, ингибитор моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема любого такого лекарственного средства.

Если нет возможности тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, линезолид не следует принимать пациентам со следующими основными клиническими состояниями или на фоне приема следующих лекарственных средств:

- Пациенты с неконтролируемой гипертензией, феохромоцитомой, карциноидом, тиреотоксикозом, биполярной депрессией, шизоаффективным расстройством, острыми состояниями спутанности сознания.
- Пациенты, принимающие любые из следующих лекарственных средств: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты рецепторов серотонина 5-НТ₁ (триптаны), прямо или косвенно действующие симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин), сосудосуживающие средства (например, адреналин, норадреналин), допаминергические агенты (например, допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Данные полученные на животных показывают, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, и, соответственно, грудное вскармливание должно быть прекращено перед и во время применения.

Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым, неселективным ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО). В исследованиях взаимодействия лекарственных средств и исследованиях безопасности линезолида получено очень ограниченное количество данных о применении линезолида у пациентов, получающих лечение препаратами, создающих определённые риски вследствие ингибирования МАО. Поэтому применение линезолида в этих случаях не рекомендуется, если невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг пациента.

Потенциальные взаимодействия, приводящие к повышению артериального давления

У здоровых добровольцев, имеющих нормальное артериальное давление, линезолид увеличивает повышение артериального давления, вызванное псевдоэфедрином и гидрохлоридом фенилпропаноламина. Совместное применение линезолида с псевдоэфедрином или фенилпропаноламином приводит в среднем к увеличению систолического артериального давления на 30-40 мм рт. ст., по сравнению с ростом на 11-15 мм рт. ст. при приеме только линезолида, на 14-18 мм рт. ст. при приеме только псевдоэфедрина или только фенилпропаноламина и на 8-11 мм рт. ст. при применении плацебо. Подобных исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией не проводили. Рекомендуется тщательно подбирать дозы препаратов, обладающих сосудосуживающим действием, включая допаминергические препараты, для достижения желаемого клинического эффекта при совместном применении с линезолидом.

Потенциальные серотонинергические взаимодействия

Потенциальное взаимодействие лекарственного препарата с декстрометорфаном изучалось у здоровых добровольцев. Участники принимали декстрометорфан (две дозы по 20 мг, с интервалом 4 часа) в комбинации с линезолидом или без него. У здоровых добровольцев, получавших линезолид и декстрометорфан, проявлений серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, патологический румянец, усиленное потоотделение и гиперпирексия) не наблюдалось.

Опыт постмаркетингового применения: было получено одно сообщение о пациенте, у которого наблюдались проявления серотонинового синдрома на фоне совместного приема

линезолида и декстрометорфана, которые исчезли после прекращения приема обоих препаратов.

Во время клинического применения линезолида с серотонинергическими средствами, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), сообщалось о случаях проявления серотонинового синдрома. Поэтому, хотя совместное применение противопоказано, лечение с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов у пациентов, для которых необходимы оба лекарственных средства, описано в разделе «Особые указания».

Применение с продуктами богатыми тирамином

Выраженного сосудосуживающего эффекта у пациентов, получавших линезолид, и тирамин в дозе менее 100 мг не наблюдалось. Это предполагает о необходимости избегать только чрезмерного употребления продуктов питания и напитков с высоким содержанием тирамина (например, зрелые сыры, дрожжевые экстракты, недистиллированные алкогольные напитки и ферментированные соевые бобы, такие как соевый соус).

Препараты, метаболизируемые цитохромом P₄₅₀

Линезолид не метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома P₄₅₀ (CYP) и не ингибирует ни одну из клинически значимых изоформ CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) у человека. Также линезолид не является индуктором изоферментов P₄₅₀ у крыс. Поэтому лекарственные взаимодействия, индуцированные CYP₄₅₀ при приеме линезолида, не ожидаются.

Рифампицин

Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида изучалось у шестнадцати здоровых взрослых добровольцев мужского пола, получавших линезолид по 600 мг два раза в день в течение 2,5 дней с рифампицином и по 600 мг один раз в день в течение 8 дней без рифампицина. Рифампицин уменьшал C_{max} и AUC линезолида в среднем на 21% [90% ДИ, 15, 27] и соответственно на 32% [90% ДИ, 27, 37]. Механизм этого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

Варфарин

При добавлении варфарина к терапии в равновесной концентрации линезолидом, наблюдалось 10% снижение среднего максимального МНО при совместном применении с 5% уменьшением МНО AUC. Недостаточно имеющихся данных от пациентов, получавших варфарин и линезолид, для оценки клинической значимости полученных результатов.

Особые указания

Миелосупрессия

Сообщалось о миелосупрессии (в том числе анемии, лейкопении, панцитопении и тромбоцитопении) у пациентов, получавших линезолид. В случаях с известным результатом после отмены линезолида, изменённые показатели крови, возвращались к значениям, которые наблюдались до начала лечения. Риск этих эффектов связан с продолжительностью лечения. У пациентов пожилого возраста применение линезолида может сопровождаться более высоким риском возникновения патологических изменений крови по сравнению с более молодыми. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от того, проходят ли они процедуру диализа или нет, возможно повышение частоты тромбоцитопении. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг показателей крови у пациентов, которые: ранее имели анемию, гранулоцитопению или тромбоцитопению; получают сопутствующие лекарственные средства, которые могут снижать уровень гемоглобина, снижать число форменных элементов крови или отрицательно влиять на количество или функцию тромбоцитов; имеют тяжелую почечную недостаточность; длительность лечения превышает 10-14 дней. Линезолид следует назначать таким пациентам только при условии тщательного мониторинга уровня гемоглобина, общего анализа крови и, по возможности, количества тромбоцитов.

Если во время терапии линезолидом развивается выраженная миелосуппрессия, лечение следует прекратить, за исключением случаев, когда продолжение лечения признано абсолютно необходимым. Тогда в этой ситуации следует проводить тщательный мониторинг общего анализа крови и применять соответствующие подходы к лечению.

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

В исследованиях препарата в рамках благотворительного использования более высокая частота развития серьезной анемии отмечалась у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности 28 дней. Эти пациенты чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии, требующих переливания крови, также сообщались в постмаркетинговом исследовании, причем большинство случаев наблюдалось у пациентов, получавших лечение линезолидом более 28 дней.

Среди постмаркетинговых сообщений были зарегистрированы случаи сидеробластической анемии. Среди случаев, для которых было известно время начала лечения, большинство пациентов получали лечение линезолидом более 28 дней. После прекращения приёма линезолида большинство пациентов полностью или частично выздоравливали в результате лечения анемии или без лечения.

Несоответствие смертности в клиническом исследовании среди пациентов с инфекциями кровотока, вызванных грамположительными возбудителями, связанными с использованием катетеров

По результатам открытого исследования с участием пациентов с тяжёлыми внутрисосудистыми инфекциями, вызванными использованием катетеров, наблюдался рост смертности в группе пациентов, принимавших линезолид, по сравнению с группами лечения ванкомицином/диклоксациллином/оксациллином, [78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)]. Основным фактором, влияющим на частоту смертности, было состояние грамположительной инфекции на исходном уровне. Частота смертности у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными микроорганизмами, была сравнимой (коэффициент несовпадения 0,96, доверительный интервал 95%: 0,58-1,59), но в группе лечения линезолидом, частота смертности была значительно выше ($p = 0,0162$), у пациентов с любым другим возбудителем или отсутствием возбудителей на исходном уровне (коэффициент несовпадения 2,48, доверительный интервал 95%: 1,38-4,46). Наибольшее несоответствие наблюдалось во время лечения и в течение 7 дней после отмены исследуемого препарата. В ходе исследования, в группе, принимавших линезолид, у большего количества участников развились грамотрицательные инфекции и большая число участников, умерло от инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, и полимикробной инфекции. Поэтому при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей линезолид следует применять у пациентов с установленной или подозреваемой ассоциированной инфекцией, вызванной грамотрицательными организмами, только, при отсутствии альтернативных вариантов лечения. В такой ситуации антибактериальная терапия грамотрицательных организмов должна начинаться одновременно.

Диарея и колит, связанные с приёмом антибиотиков

При применении почти всех антибиотиков, включая линезолид, сообщалось о возникновении диареи и колита, связанных с приёмом антибиотиков, включая псевдомембранозный колит и связанную с *Clostridium difficile* диарею, тяжесть проявлений которых может варьировать от умеренной диареи до колита с летальным исходом. Поэтому важно учитывать возможность этого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения линезолида развивается серьезная диарея. При наличии подозрения на диарею или колит, связанных с приёмом антибиотиков, или подтверждение этого диагноза, необходимо прекратить текущее лечение антибактериальными средствами, включая

линезолид, и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. В этой ситуации препараты, подавляющие перистальтику, противопоказаны.

Лактацидоз

При применении линезолида поступали сообщения о лактацидозе. Пациентам, у которых при приеме линезолида развиваются признаки и симптомы метаболического ацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбоната или гипервентиляцию, необходимо немедленно оказать медицинскую помощь. При возникновении лактацидоза, следует оценить преимущества продолжения применения линезолида и потенциальные риски.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез митохондриального белка. В результате такого ингибирования могут возникать побочные действия, такие как лактацидоз, анемия и нейропатия (оптическая и периферическая). Эти явления встречаются чаще, если препарат применяют более 28 дней.

Серотониновый синдром

Поступали спонтанные сообщения о серотониновом синдроме, связанном с совместным применением линезолида и серотонинергических средств, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Таким образом, совместное применение линезолида и серотонинергических агентов противопоказано, за исключением случаев, когда применение линезолида и сопутствующих серотонинергических средств является необходимым. В таких случаях пациенты должны внимательно контролировать состояние на предмет появления признаков серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации. При появлении подобных признаков или симптомов, врачи должны рассмотреть возможность прекращения приёма одного или обоих лекарственных средств. В случае отмены сопутствующего серотонинергического препарата может наблюдаться синдром отмены.

Периферическая и оптическая нейропатия

У пациентов, принимавших таблетки Лаен® отмечались периферическая нейропатия, а также зрительная нейропатия и неврит зрительного нерва, иногда прогрессирующий до потери зрения. Эти сообщения были в основном среди пациентов, которых лечили с превышением максимальной рекомендованной продолжительности 28 дней.

Всем пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, изменение восприятия цвета, помутнение поля зрения или дефект поля зрения. В таких случаях рекомендуется незамедлительная оценка состояния и обращение к офтальмологу по мере необходимости. Если пациенты принимают Лаен® дольше рекомендованных 28 дней, необходимо регулярно контролировать зрение.

Если возникает периферическая или оптическая нейропатия, дальнейшее применение препарата Лаен® следует сопоставить с потенциальными рисками.

Вероятно, существует повышенный риск развития нейропатии, если линезолид применяют пациенты, которые одновременно принимают или недавно принимали antimикобактериальные лекарственные средства для лечения туберкулеза.

Судороги

Сообщалось о случаях возникновения судорог у пациентов, принимавших таблетки Лаен®. В большинстве этих случаев сообщалось о приступах в анамнезе или факторах риска возникновения приступов. Пациентам следует сообщить своему врачу, если у них были судорожные припадки в анамнезе.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым, неселективным ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО). Однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не оказывает антидепрессивного эффекта. В исследованиях взаимодействия лекарственных средств и исследованиях безопасности линезолида получено очень ограниченное количество данных

о применении линезолида у пациентов, имеющих первичные заболевания и/или получающих лечение препаратами, создающих определённые риски вследствие ингибирования MAO. Поэтому линезолид не рекомендуется применять в случаях, если невозможно проводить тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациента.

Использование с продуктами, богатыми тирамином

Пациентам не рекомендуется употреблять большое количество продуктов богатых тирамином.

Суперинфекция

Влияние лечения линезолидом на нормальную флору не оценивалось в клинических исследованиях.

Использование антибиотиков может иногда приводить к росту устойчивых микроорганизмов. Например, примерно 3% пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида, имели кандидоз, связанный с применением препарата во время клинических исследований. Если суперинфекция возникает во время терапии, необходимо принять соответствующие меры.

Особые группы пациентов

Линезолид следует применять с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Рекомендуется назначать линезолид пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью только если потенциальная польза превышает возможный риск.

Нарушение фертильности

Линезолид обратимо снижал фертильность и вызывал аномальную морфологию сперматозоидов у взрослых самцов крыс при уровнях воздействия, примерно равных ожидаемым у людей. Возможные воздействия линезолида на репродуктивную систему мужчины неизвестны.

Клинические исследования

Безопасность и эффективность линезолида при применении длительностью более 28 дней не изучались.

Контролируемые клинические исследования не включали пациентов с синдромом диабетического поражения стопы, пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреней. Таким образом, опыт применения линезолида для лечения этих состояний ограничен.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении линезолида у беременных женщин. Результаты исследований на животных продемонстрировали наличие репродуктивной токсичности. Существует потенциальный риск для людей.

Линезолид не следует использовать во время беременности, если нет серьезной необходимости, и только в том случае, если потенциальная польза превышает предполагаемый риск.

Лактация

Данные исследований на животных показывают, что линезолид и его метаболиты могут попадать в грудное молоко, и, соответственно, грудное вскармливание должно быть прекращено до и в течение приема препарата.

Фертильность

В исследованиях на животных линезолид вызывал снижение фертильности.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Во время приема линезолида необходимо предупреждать пациентов о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (см. разделы «Побочные действия» и «Особые указания») и рекомендовать не управлять транспортным средством и механизмами, в случае возникновения указанных симптомов.

Передозировка

Специфический антидот неизвестен.

О случаях передозировки не сообщалось. Однако, следующая информация может оказаться полезной. Рекомендуется поддерживать симптоматическую терапию вместе с поддержанием клубочковой фильтрации. Приблизительно 30% дозы линезолида выводится в течение 3 часов гемодиализа, однако, данные, в отношении выведения линезолида путём перитонеального диализа или гемоперфузией, отсутствуют. Два основных метаболита линезолида также в некоторой степени удаляются гемодиализом.

Признаками токсичности у крыс после доз линезолида 3000 мг/кг/день были: сниженная активность и атаксия, в то время как у собак, получавших 2000 мг/кг/день, наблюдались рвота и тремор.

Форма выпуска

По 4 или 10 таблеток упакованы в белый непрозрачный ПВХ/ПДВХ молочно-белый блистер. Каждый блистер упакован в картонную упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"

100022, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Сот.: + 998 93 388 87 82

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz