

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Линезолид, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Линезолид, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Линезолид, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линезолид.

Линезолид, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг линезолида.

Линезолид, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг линезолида.

Линезолид, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мг линезолида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Линезолид, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Линезолид, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Линезолид, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Линезолид показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет при лечении

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* (штаммы, резистентные к ванкомицину), в том числе сопровождающиеся бактериемией.

Линезолид показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму линезолида для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, так как биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Взрослые

При туберкулезе легких, вызванном штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью – 600 мг 1 раз в сутки с длительностью терапии в интенсивной фазе 24 недели.

Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы); - госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы); - 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> ;	600 мг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i> ;	Взрослые и дети (12 лет и старше): 600 мг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе сопровождающиеся бактериемией.	600 мг внутрь каждые 12 ч	14–28 дней

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 ч, линезолид должен приниматься после проведения гемодиализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Режим дозирования у детей с 12 до 18 лет соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети от 3 до 11 лет

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы); - госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы); - 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> ;	10 мг/кг внутрь каждые 8 ч	10–14 дней
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> ;	Дети (от 3 до < 5 лет): 10 мг/кг внутрь каждые 8 ч Дети (5–11 лет): 10 мг/кг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе сопровождающиеся бактериемией.	10 мг/кг внутрь каждые 8 ч	14–28 дней

Безопасность и эффективность препарата Линезолид у детей в возрасте от 0 до 3 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линезолиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема указанных 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;
 - получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин); дофаминиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или бупирон.
- Применение линезолида у детей младше 3 лет (для данной лекарственной формы) противопоказано ввиду невозможности адекватного подбора дозы.
- Детский возраст до 18 лет по показанию: туберкулез легких, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные, recommending применять линезолид у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Пациенты с системными инфекциями

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

В открытом исследовании у тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями было отмечено превышение смертности в группе пациентов, получавших линезолид, по сравнению с пациентами, получавшими ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5 %) против 58/363 (16,0 %)]. Основным фактором, влияющим на смертность, был грамположительный возбудитель инфекции на начальном этапе. Показатель летальности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами, но был значительно выше в группе линезолида, когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе. Наибольший дисбаланс отмечен во время лечения и в течение 7 дней после окончания антибиотикотерапии. У многих пациентов группы применения линезолида обнаруживались в ходе исследования грамотрицательные микроорганизмы, и они 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. 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. У пожилых пациентов также повышен риск развития данного состояния. Тромбоцитопения чаще возникала у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от применения у пациента гемодиализа. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих гемоглобин или количество тромбоцитов и/или их функциональные свойства, с тяжелой почечной недостаточностью, а

также у пациентов, получающих 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 уровня гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы)) проводился у пациентов, получающих линезолид, еженедельно, 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 со специфическим лечением анемии или без такового.

Псевдомембранозный колит

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 применением антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев

необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile*, после введения антибактериальных препаратов.

Нарушение зрения

При проявлении 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.

Периферическая нейропатия

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

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 применяется 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.

Одновременное применение с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)

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 симптомы синдрома «отмены».

Изменение цвета 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 отмена линезолида. Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей тирамин (такой как красное вино, старый сыр, некоторые алкогольные напитки, копченое мясо).

Суперинфекции

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.

Рабдомиолиз

Сообщалось о случаях рабдомиолиза при применении линезолида (см. раздел 4.8). Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, прием линезолида следует прекратить и начать соответствующую терапию.

Клинические исследования

Безопасность и эффективность применения линезолида длительностью более 28 дней не установлены (по всем показаниям, за исключением туберкулеза легких).

В контролируемых клинических исследованиях не принимали участие пациенты с синдромом «диабетической стопы», пролежнями или ишемическими нарушениями, тяжелыми ожогами или гангренозными поражениями. Таким образом, опыт применения линезолида в терапии этих состояний ограничен.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Изоферменты цитохрома P450

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). Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при применении линезолида.

Субстраты изофермента CYP2C9

При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетические характеристики варфарина не меняются. Такие 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 *псевдозэфедрина* и *фенилпропаноламина*. В связи с этим рекомендуется снижать начальные дозы следующих групп препаратов: адреномиметики (например, псевдозэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы

титрованием.

Серотонинергические препараты

В исследованиях I, II, III фазы не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Однако было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Другие антибактериальные препараты

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

Рифампицин вызывал снижение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) линезолида в среднем на 21 % и 32 % соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли линезолид в грудное молоко, поэтому в период терапии линезолидом следует отказаться от грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время применения линезолида управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, не рекомендуется.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или

средней степени выраженности. Чаще остальных отмечаются диарея, головная боль, тошнота, рвота.

Частота побочных эффектов при применении линезолида классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Взрослые пациенты

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
	кандидоз (в том числе кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз); грибковые инфекции	вагинит	колит, вызванный применением антибиотиков (в том числе псевдомембранозный колит)		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
	анемия	лейкопения; нейтропения; тромбоцитопения; эозинофилия	панцитопения		миелосупрессия; сидеробластная анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
					анафилаксия
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
		гипонатриемия			лактоацидоз
<i>Психические расстройства</i>					
	бессонница				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	головная боль; извращение вкуса («металлический» привкус во рту); головокружение	судороги; гипестезия; парестезия			серотониновый синдром; периферическая нейропатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
		затуманенное зрение	появление дефектов полей зрения		нейропатия зрительного нерва; неврит зрительного нерва;

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					потеря зрения; изменение остроты зрения; изменение цветового зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
		звон в ушах			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
		аритмия (тахикардия)			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	повышение артериального давления	транзиторная ишемическая атака; флебит; тромбофлебит			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
	диарея; тошнота; рвота; локализованная или диффузная боль в области живота; запор; диспепсия	панкреатит; гастрит; вздутие живота; сухость во рту; глоссит; жидкий стул; стоматит; изменение окраски слизистой оболочки языка и прочие нарушения состояния языка	поверхностное изменение окраски эмали зубов		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
	изменение результатов функциональных тестов печени; повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланинаминотрансферазы (АЛТ),	повышение концентрации общего билирубина			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	аспартатамино- трансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ))				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
	сыпь; зуд	крапивница; дерматит; повышенная потливость	буллезные поражения кожи (такие как синдром Стивенса- Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*); алопеция		ангионевротический отек
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
			рабдомиолиз*		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
	повышение концентрации мочевины в крови	почечная недостаточность; повышение концентрации креатинина в плазме крови; полиурия			
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
		нарушения со стороны влагалища и вульвы			
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
	лихорадка; локальная боль	озноб; слабость; жажда			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
	повышение количества нейтрофилов, эозинофилов; снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов; повышение или снижение	повышение содержания натрия или кальция в плазме крови; снижение концентрации глюкозы не натошак; повышение или снижение			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко (постредователность 0002)	Очень редко	Частота неизвестна
	количества тромбоцитов или лейкоцитов; повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы, липазы, амилазы; повышение концентрации глюкозы не натошак; снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция; повышение или снижение калия или гидрокарбонатов	хлоридов крови; повышение количества ретикулоцитов; снижение количества нейтрофилов			

* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.

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

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2 % пациентов развивалась анемия. В другом исследовании среди пациентов с опасными для жизни инфекциями у 2,5 % (33/1326) пациентов, которые получали линезолид менее 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 % (3/33) среди пациентов, получающих линезолид менее 28 дней, и 15 % (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Нежелательные реакции у пациентов с туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*

В ходе проведения Многоцентрового, проспективного, рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и

переносимости режима химиотерапии, включающего препарат линезолид у пациентов с туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* были выявлены нежелательные реакции:

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
					анемия; эозинофилия
<i>Эндокринные нарушения</i>					
					гипотиреоз; повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ)
<i>Психические нарушения</i>					
					бессонница; пароксизмальное тревожное расстройство; плаксивость; тревога; расстройство эмоций и поведения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
					головная боль; судороги; тремор рук; чувство онемения в конечности; невралгия тройничного нерва; генерализованный судорожный припадок; потеря сознания
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
					снижение слуха; звон в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
					синусовая аритмия; наджелудочковая экстрасистолия; снижение сегмента ST на электрокардиограмме
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
					кашель с мокротой; катаральный ринофарингит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					боль в эпигастрии; диспепсические явления; тошнота; рвота; эрозивный гастрит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
					повышение активности ферментов печени; гепатотоксичность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
					зуд кожных покровов; медикаментозное акне
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
					артралгия; боль в сухожилиях
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
					гиперурикемия; нефротоксичность
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
					галакторея
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
					отвращение к пище; потеря аппетита; фебрильная температура; покраснение по ходу подкожных вен
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
					снижение концентрации калия в плазме крови

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки не сообщалось.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства

Код АТХ: J01XX08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Чувствительные к линезолиду микроорганизмы

Линезолид активен *in vitro* и *in vivo*

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)

Streptococcus pyogenes

Другие микроорганизмы

Mycobacterium tuberculosis

Линезолид активен *in vitro*

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Enterococcus faecium (включая штаммы, чувствительные к ванкомицину)

Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus spp. группы *Viridans*

Грамотрицательные аэробы

Pasteurella multocida

Резистентные к линезолиду микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae spp.

Pseudomonas spp.

Резистентность

Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, аминогликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифампицинов, 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 рибонуклеиновой кислоты

(РНК) и происходит с частотой менее $1 \times 10^{-9} - 1 \times 10^{-11}$.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Биотрансформация

Установлено, что изоферменты системы цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов системы 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 аминоксиксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.

Элиминация

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 тяжести выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоксиксусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30–35 %). Через кишечник выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоксиксусной кислоты (3 %).

Линезолид в неизмененном виде практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5–7 ч.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

После однократного приема 600 мг линезолида пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация в плазме крови двух его основных метаболитов возрастает в 7–8 раз. Однако увеличения значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) линезолида не наблюдается. Несмотря на то, что при гемодиализе выводится некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови после приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа остается существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, с почечной недостаточностью легкой или средней тяжести.

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные данные, что у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Гендерные особенности

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 плазме крови женщин выше переносимого уровня, так что коррекции дозы не требуется.

Дети

У подростков (12–17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении подросткам 600 мг

линезолида каждые 12 ч его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы. У детей до 12 лет применение линезолида в дозе 10 мг/мл ежедневно каждые 8 ч позволяет достичь той же концентрации, что и у взрослых при применении 600 мг линезолида два раза в день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Линезолид, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол-6000

Титана диоксид

Полисорбат 80

Линезолид, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол-6000

Титана диоксид

Полисорбат 80

Линезолид, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол-6000

Титана диоксид

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной ЭП-73 и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 таблеток в банку стеклянную для хранения лекарственных средств типа БТС с треугольным венчиком, укупоренную крышкой полиэтиленовой натягиваемой.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Одну банку или 1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: resception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: resception@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Линезолид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>