

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Селезолид, 2 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линезолид.

1 мл раствора для инфузий содержит 2 мг линезолида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глюкоза (декстроза), натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачная бесцветная или с коричневатым оттенком жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Селезолид показан к применению у взрослых и детей для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):

- внебольничной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* (только метициллиночувствительными штаммами) или *Streptococcus pneumoniae* (в том числе полирезистентными штаммами), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией;
- госпитальной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами) или *Streptococcus pneumoniae* (в том числе полирезистентными штаммами);
- осложненных инфекций кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- инфекций, вызванных штаммами *Enterococcus faecium*, резистентными к ванкомицину, в том числе сопровождающиеся бактериемией.

При определении, является ли препарат Селезолид подходящим для лечения, следует принимать во внимание результаты микробиологических исследований или информацию о распространенности резистентности к антибактериальным препаратам среди грамположительных бактерий.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

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

Режим дозирования и продолжительность лечения зависят от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Взрослые

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	Рекомендуемая продолжительность лечения
Внебольничная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллиночувствительными штаммами) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в том числе полирезистентными штаммами), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией	600 мг каждые 12 ч	10-14 дней
Госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (в том числе полирезистентными штаммами)		
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллиночувствительными и метициллинорезистентными штаммами), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>		
Инфекции, вызванные штаммами <i>Enterococcus faecium</i> , резистентными к ванкомицину, в том числе сопровождающиеся бактериемией	600 мг 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 (см. разделы 4.4 и 5.2). В связи с тем, что до 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Дети старше 12 лет

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети (новорожденные и дети до 12 лет)*

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

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

Способ применения

Внутривенно инфузионно. Раствор для инфузий следует вводить в течение 30-120 мин.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линезолиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение линезолида с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), а также в течение 14 дней после окончания приема названных препаратов.

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

- пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярным расстройством, психотическим расстройством, острым состоянием спутанности сознания;
- пациентам, получающим следующие препараты: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин); ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты серотониновых 5-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или бупирон.

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 в случаях, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Также нет данных по применению линезолида у пациентов, находящихся на амбулаторном перитонеальном диализе или получающих другие альтернативные методы лечения почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с системными инфекциями

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

Одновременное применение с бупренорфином

Одновременное применение с бупренорфином (отдельно или в комбинации с налоксоном) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. подраздел "Особые указания" и раздел 4.5).

Особые указания

Смертность у пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями

В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями было отмечено превышение смертности у

пациентов, получавших линезолид, по сравнению с пациентами, получавшими ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)].

Основным фактором, оказывающим влияние на уровень смертности, был статус грамположительной инфекции в исходный момент времени. Показатель летальности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами (отношение шансов 0,96; 95% доверительный интервал: 0,58-1,59), но был значительно выше ($p=0,0162$) в группе линезолида, когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе (отношение шансов 2,48; 95% доверительный интервал: 1,38-4,46). Наибольший дисбаланс отмечен во время лечения и в течение 7 дней после окончания антибиотикотерапии. В ходе исследования в группе линезолида больше пациентов приобретали грамотрицательные микроорганизмы и впоследствии погибали от инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, или полимикробных инфекций. Таким образом, в случае осложненных инфекций кожи и мягких тканей линезолид следует использовать у пациентов с известной или возможной ко-инфекцией грамотрицательными микроорганизмами, только если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.1). 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, принимающих линезолид более 2 недель. Линезолид у таких пациентов применяется только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов. Если во время терапии линезолидом развивается выраженная миелосупрессия, лечение должно быть прекращено, если только продолжение терапии не считается абсолютно необходимым. В этом случае необходим интенсивный мониторинг показателей крови и соответствующее лечение. Кроме того, рекомендуется, чтобы анализ крови (в том числе, определение гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы)) проводился еженедельно у пациентов, получающих линезолид независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом с/без специфического лечения анемии.

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

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 колэктомия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, следовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

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

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

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

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.

Митохондриальная дисфункция

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

Судороги

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

Ингибиторы МАО

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором МАО; однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессантный эффект. Имеются очень ограниченные данные из исследований лекарственных взаимодействий и в отношении безопасности линезолида при его применении у пациентов с основными заболеваниями и/или при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут подвергнуть их риску, обусловленному ингибированием МАО. Следовательно, применение линезолида не рекомендуется в этих обстоятельствах, кроме случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения за пациентом, получающим препарат ((см. разделы 4.3 и 4.5)).

Серотониновый синдром

Сообщалось о спонтанных случаях развития серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (см. разделы 4.3 и 4.5). 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»

Одновременное применение линезолида и бупренорфина (отдельно или комбинации с налоксоном) также может привести к развитию серотонинового синдрома. Если такое лечение является клинически обоснованным, следует обеспечить тщательный контроль за состоянием пациентов, особенно в начале лечения и при повышении дозы (см. раздел 4.5).

Гипонатриемия

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

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.

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

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

Суперинфекция

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

Применение антибактериальных препаратов иногда может приводить к усиленному росту невосприимчивых к нему микроорганизмов. В клинических исследованиях было показано, что примерно у 3 % пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида, развивался кандидоз, ассоциированный с приемом антибиотиков. При возникновении суперинфекции на фоне приема линезолида следует принимать соответствующие меры медицинского характера.

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

Рабдомиолиз

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

Клинические исследования

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

Вспомогательные вещества

Глюкоза (декстроза)

Данный препарат содержит 2,5 г глюкозы (декстрозы) на контейнер 50 мл, 5 г глюкозы (декстрозы) на контейнер 100 мл, 7,5 г глюкозы (декстрозы) на контейнер 150 мл, 10 г глюкозы (декстрозы) на контейнер 200 мл, 12,5 г глюкозы (декстрозы) на контейнер 250 мл, 15 г глюкозы (декстрозы) на контейнер 300 мл, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Натрий

Данный препарат содержит 0,9 ммоль (21,1 мг) натрия на контейнер 50 мл, 1,8 ммоль (42,2 мг) натрия на контейнер 100 мл, 2,7 ммоль (63,3 мг) на контейнер 150 мл, 3,7 ммоль (84,5 мг) натрия на контейнер 200 мл, 4,6 ммоль (105,6 мг) на контейнер 250 мл, 5,5 ммоль (126,7 мг) натрия на контейнер 300 мл, что необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически значимых изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4); он не влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся посредством изоферментов системы цитохрома P450. Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при введении линезолида. При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетика варфарина не менялась. Такие препараты, как варфарин и фенитоин, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9, можно применять одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

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

В клинических исследованиях не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинэргическими препаратами. Однако было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне применения линезолида и антидепрессантов - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

Рифампицин вызывал снижение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC линезолида на 21 % и 32%, соответственно.

Линезолид следует с осторожностью применять одновременно с бупренорфином (отдельно или в комбинации с налоксоном), так как повышается риск развития серотонинового синдрома, представляющего потенциальную угрозу для жизни (см раздел 4.4)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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

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

Препарат Селезолид оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупреждать о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже нежелательные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA. Для оценки частоты развития побочных реакций используют следующие критерии: 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 ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения) и «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Взрослые пациенты

Системно-органый класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения)	Неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии	кандидоз (в том числе кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции	вагинит	колит, вызванный применением антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозный колит)*		
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	тромбоцитопения*, анемия*	панцитопения*, лейкопения*, нейтропения, эозинофилия	сидеробластная анемия*		миелосупрессия*
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилаксия		
Нарушения метаболизма и питания		гипонатриемия	лактоацидоз*		
Психические нарушения	бессонница				
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение	судороги*, периферическая нейропатия*, изменение вкусовых ощущений, гипостезия, парестезия			серотониновый синдром

Нарушения со стороны органа зрения		нейропатия зрительного нерва*, затуманенное зрение*	появление дефектов полей зрения*		неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение остроты зрения*, изменение цветового зрения*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца		аритмия (тахикардия)			
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления	транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	рвота, диарея, тошнота, локализованная или диффузная боль в области живота, включая спазмы в животе, запор, диспепсия	спазмы в животе [#] , вздутие живота, изменение цвета языка*, панкреатит, гастрит, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, прочие нарушения состояния языка	поверхностное изменение окраски эмали зубов *		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	изменения функциональных печеночных тестов, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе аланин-аминотрансферазы	повышение концентрации общего билирубина			

	(АЛТ), аспартат- аминотранс- феразы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ))				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь*	буллезные поражения кожи, тяжелые кожные нежелательны е реакции, ангионевроти- ческий отек*, крапивница, дерматит, повышенная потливость	васкулит при гипер- чувстви- тельности*, токсический эпидер- мальный некролиз ^{§*} , синдром Стивенса- Джонсона ^{§*} , алопеция		
Нарушения со стороны почек и мочевы- водящих путей	повышение концентра- ции мочевины в крови	почечная недоста- точность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соедини- тельной ткани			рабдомиолиз * (см. раздел 4.4)		
Нарушения со стороны репродук- тивной системы и молочных желез		нарушения со стороны влагалища и вульвы			
Общие рас- стройства и нарушения в месте введения	лихорадка, локализован- ная боль	озноб, утомляемость, жажда, боль в месте инъекции (для раствора для инфузий)			

Лабораторные и инструментальные данные	отклонение от нормы показателей функции печени, повышение количества нейтрофилов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов, повышение активности лактат-дегидрогеназы, креатинкиназы, липазы, амилазы, повышение концентрации и глюкозы не натощак, снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или снижение калия или гидрокарбонатов	отклонение от нормы гематологических показателей, повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов			
--	--	--	--	--	--

* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.

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

§ Частота нежелательных явлений, представленных оценочной верхней границей 95%

доверительного интервала, рассчитанной с использованием «Правила 3».

Описание отдельных нежелательных реакций

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

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2 % пациентов развивалась анемия. В другом исследовании среди пациентов с опасными для жизни инфекциями, у 2,5 % (33/1326) пациентов, которые получали линезолид меньше 28 дней, развивалась анемия, в то время как при применении линезолида больше 28 дней, анемия развивалась у 12,3 % (53/430) пациентов.

Соотношение случаев развития анемии, требующей переливания крови, составило 9 % среди пациентов, получающих линезолид менее 28 дней (3/33), и 15 % (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Дети

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

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.ru>

4.9. Передозировка

О случаях передозировки линезолида не сообщалось.

Лечение

При необходимости проводят симптоматическую терапию (необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). 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

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

Чувствительность

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

Резистентность

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

стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

Изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид также не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов - гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоэтоксикусусной 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. У пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени линезолид выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоэтоксикусусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30-35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксикусусной кислоты (3 %). В неизменном виде линезолид практически не выводится кишечником. Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

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

Пол/раса

Пациенты женского пола

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

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 в той же дозе.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат

Лимонная кислота безводная

Декстрозы моногидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Линезолид для инфузий фармацевтически несовместим со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазин, диазепам, фенитоин, эритромицина лактобионат, котримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол), цефтриаксон, пентамидина изетионат.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый контейнер

2 года.

После первого вскрытия

С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод вскрытия предупреждает риск микробиологической контаминации, препарат следует использовать немедленно. Если он не был немедленно использован, ответственность за время хранения и условия хранения до момента использования несет пользователь.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре 25 °С.

Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

50 мл, 100 мл, 150 мл, 200 мл, 250 мл, 300 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров: 72 контейнера по 50 мл или 100 мл, 30 контейнеров по 150 мл, 200 мл или 250 мл, 21 контейнер по 300 мл в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

Допускается укладка контейнеров без пакетов.

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

Контейнер с препаратом предназначен только для однократного применения. Удалите наружную упаковку непосредственно перед применением препарата, затем проверьте на наличие незначительных протечек путем сильного сжатия контейнера. В случае протечек не используйте контейнер, поскольку стерильность может быть нарушена. Необходимо выполнить визуальную проверку раствора перед применением, следует использовать только прозрачные растворы без механических включений. Не используйте контейнеры в последовательных соединениях. Весь неиспользованный раствор следует утилизировать. Особые требования по утилизации отсутствуют. Не подсоединяйте повторно частично использованные контейнеры.

Запрещается последовательное соединять инфузионные пакеты и добавлять другие препараты к раствору линезолида для инфузий. Если необходимо вводить линезолид с другими препаратами, то их следует вводить по отдельности в соответствии с рекомендованными дозами и путями введения. Если один и тот же внутривенный катетер используется для последовательного введения различных препаратов, то перед инфузией линезолида и после неё катетер следует промыть совместимым раствором для инфузий.

Совместимые растворы для инфузий

- 5 % раствор декстрозы для инъекций,
- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций,
- раствор Рингера лактат для инъекций.

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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