

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

Линезолид-Эдвансд, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Линезолид-Эдвансд, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Линезолид-Эдвансд, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Линезолид-Эдвансд, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Линезолид-Эдвансд, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линезолид.

Линезолид-Эдвансд, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг линезолида.

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

Линезолид-Эдвансд, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Линезолид-Эдвансд, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг линезолида.

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

Линезолид-Эдвансд, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Линезолид-Эдвансд, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Линезолид-Эдвансд, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Линезолид-Эдвансд, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Линезолид-Эдвансд, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Линезолид-Эдвансд, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Линезолид-Эдвансд, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Линезолид-Эдвансд показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет для лечения 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 метициллинустойчивые 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 метициллинустойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

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

При определении, является ли препарат Линезолид-Эдвансд подходящим лечением, 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

Взрослые

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

Режим дозирования

Взрослые и дети (12 лет и старше)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериями)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
• внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i>	600 мг внутрь каждые 12 ч	10 – 14 дней

(только метициллинчувствительные штаммы) - госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинустойчивые 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 метициллинустойчивые штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i> - неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>		
инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i>, в том числе, сопровождающиеся бактериемией	600 мг внутрь каждые 12 ч	14 – 28 дней

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.

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 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Дети

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)	10 мг/кг внутрь каждые 8 ч	10 – 14 дней

– госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинустойчивые 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 метициллинустойчивые штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>		
– неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <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

Дети от 12 лет и старше

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность применения препарата Линезолид-Эдвансд у детей в возрасте от 0 до 3 лет на данный момент не установлены ввиду невозможности адекватного подбора дозы.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линезолиду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный приём линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы (МАО) А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема названных препаратов.
- При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид:
 - пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярным расстройством, шизоаффективным расстройством и острым состоянием спутанности сознания;
 - пациентам, получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ1 рецепторов (триптаны), меперидин или бупирон.
- 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 использоваться с осторожностью у таких пациентов, и только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Также нет данных по применению линезолида у пациентов, находящихся на амбулаторном перитонеальном диализе или других альтернативных методах лечения почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с системными инфекциями

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

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 летальности у пациентов, получавших линезолид, по сравнению с пациентами, получавшими ванкомицин/диклосациллин/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 было 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. Тромбоцитопения может чаще возникать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от применения у пациента гемодиализа, и у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. У пожилых

пациентов также повышен риск развития данного состояния. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени, а также при одновременном применении препаратов, снижающих гемоглобин или количество тромбоцитов или их функциональные свойства, а также у пациентов, 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 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 лёгких форм до тяжёлых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridium difficile*. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridium difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колонэктомия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Возможность развития диареи, связанной с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех пациентов с диареей, последовавшей за использованием антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенёсшим диарею, связанную с *Clostridium difficile* после введения антибактериальных препаратов.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

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

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

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

Лактоацидоз

В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациенты, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, боль в животе, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат-анионов, требуют тщательного наблюдения со стороны врача.

Митохондриальная дисфункция

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

Судороги

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

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО); однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессантный эффект. Имеются очень ограниченные данные из исследований лекарственных взаимодействий и в отношении безопасности линезолида при применении у пациентов с основными заболеваниями и/или при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут подвергнуть их риску, обусловленному ингибированием МАО. Следовательно, применение линезолида не рекомендуется в этих обстоятельствах, кроме случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения и мониторинга пациента, получавшего 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) и опиоиды (см. раздел 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 в комбинации с налоксоном) также может привести к развитию серотонинового синдрома. Если такое совместное лечение является клинически обоснованным, следует обеспечить тщательный контроль за состоянием пациентов, особенно в начале лечения и при повышении дозы (см. раздел 4.5.).

Рабдомиолиз

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

соответствующую терапию.

Гипонатриемия

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

Окрашивание зубной эмали

Сообщалось о случаях обратимого поверхностного изменения окрашивания зубной эмали при использовании 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 необходимо коррекция дозы инсулина/гипогликемических препаратов или отмены линезолида.

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

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

Суперинфекция

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

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

Клинические исследования

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

Данный препарат содержит 0,76 мг, 1,5 мг, 2,3 мг, 3,1 мг, 4,6 мг натрия на 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг препарата Линезолид-Эдвансд соответственно. 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 важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при применении

линезолида. 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 с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

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

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

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

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

Линезолид следует с осторожностью назначать 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 Линезолид-Эдвансд 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

Во время лечения линезолидом не рекомендуется управлять транспортными средствами, механизмами или заниматься деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (как описано в разделах 4.4. и 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты

классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом:

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 – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Взрослые пациенты

Инфекции и инвазии

часто – кандидоз (в том числе, кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции;

нечасто – вагинит;

редко – колит, вызванный применением антибиотиков (в том числе, псевдомембранозный колит)*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто – тромбоцитопения*, анемия*;

нечасто – панцитопения*, лейкопения*, нейтропения, эозинофилия;

редко – сидеробластная анемия*;

частота неизвестна – миелосупрессия*.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко – анафилаксия*.

Нарушения метаболизма и питания

нечасто – гипонатриемия;

редко – лактоацидоз*.

Психические нарушения

часто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

часто – головная боль, головокружение;

нечасто – судороги*, периферическая нейропатия*, изменение вкусовых ощущений, гипестезия, парестезия;

частота неизвестна – серотониновый синдром.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто – нейропатия зрительного нерва*, затуманенное зрение*;

редко – появление дефектов полей зрения*;

частота неизвестна – неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение остроты зрения*, изменение цветового зрения*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

нечасто – аритмия (тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов

часто – повышение артериального давления;

нечасто – транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбоз, тромбоз вен.

Желудочно-кишечные нарушения

часто – рвота, диарея, тошнота, локализованная или генерализованная боль в области живота, включая спазмы в животе, запор, диспепсия;

нечасто – спазмы в животе[#], вздутие живота, изменение цвета языка*, панкреатит, гастрит, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, прочие нарушения состояния языка;

редко – поверхностное изменение цвета зубов*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто – изменение результатов функциональных тестов печени, повышение активности ферментов печени (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ));
нечасто – повышение концентрации общего билирубина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

редко – рабдомиолиз*[^].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

часто – повышение концентрации мочевины в крови;
нечасто – почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

нечасто – нарушения со стороны влагалища и вульвы.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто – лихорадка, локализованная боль;
нечасто – озноб, утомляемость, жажда.

Лабораторные и инструментальные данные

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

* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.

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

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

[^] См. раздел 4.4.

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

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2 % пациентов развивалась анемия. При применении незарегистрированного препарата в рамках программ раннего доступа для пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, у 2,5 % (33/1326) пациентов, которые получали линезолид ≤ 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 ≤ 28 дней (3/33) и 15 % (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

В ходе проведения Многоцентрового, проспективного, рандомизированного двойного слепого, плацебо контролируемого исследования по оценке эффективности и переносимости режима химиотерапии, включающего препарат линезолида, у пациентов с туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, были выявлены нежелательные реакции:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
частота неизвестна – анемия, эозинофилия.

Эндокринные нарушения

частота неизвестна – гипотиреоз, повышение уровня тиреотропного гормона [ТТГ].

Психические нарушения

частота неизвестна – бессонница, пароксизмальное тревожное расстройство, плаксивость, тревога, расстройство эмоций и поведения.

Нарушения со стороны нервной системы

частота неизвестна – головная боль, судороги, тремор рук, чувство онемения в конечности, невралгия тройничного нерва, генерализованный судорожный припадок, потеря сознания.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

частота неизвестна – снижение слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

частота неизвестна – синусовая аритмия, наджелудочковая экстрасистолия, снижение сегмента ST на электрокардиограмме.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
частота неизвестна – кашель с мокротой, катаральный ринофарингит.

Желудочно-кишечные нарушения

частота неизвестна – боль в эпигастрии, диспепсические явления, тошнота, рвота, эрозивный гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна – повышение активности ферментов печени, гепатотоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

частота неизвестна – зуд кожных покровов, медикаментозное акне.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

частота неизвестна – артралгия, боль в сухожилиях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна – гиперурикемия, нефротоксичность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

частота неизвестна – галакторея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

частота неизвестна – отвращение к пище, потеря аппетита, фебрильная температура, покраснение по ходу подкожных вен.

Лабораторные и инструментальные данные

частота неизвестна – снижение концентрации калия в плазме крови.

Дети

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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, стр. 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 линезолида не сообщалось.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства.

Код АТХ: J01XX08.

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 индуцирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Чувствительность

Препарат активен in vitro и in vivo в отношении:

Грамположительных аэробов

Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину),

Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы),

Streptococcus agalactiae,

Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы),

Streptococcus pyogenes.

Других микроорганизмов

M. tuberculosis.

Препарат активен *in vitro* в отношении:

Грамположительных аэробов

Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину),
Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину),
Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы),
Staphylococcus haemolyticus,
Streptococcus spp. группы Viridans;

Грамотрицательных аэробов

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 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. Максимальная концентрация линезолида в плазме крови (C_{max}) – 21,2 мг/л, средний период времени до достижения максимальной концентрации линезолида в крови (TC_{max}) – 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день приема.

Распределение

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

Биотрансформация

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и 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.

Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоэтоксиксусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30 – 35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксиксусной кислоты (3 %).

Линезолид в неизменном виде практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5 – 7 ч.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные данные, что у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (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.

Лица пожилого возраста

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

Женщины

У женщин более низкие объём распределения и клиренс (на 20 % меньше) и более высокая концентрация в плазме, чем у мужчин. Концентрация линезолида в плазме крови женщин выше, чем у мужчин, что может отчасти объясняться различиями массы тела. Однако, поскольку период полувыведения линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, нет повода ожидать повышения концентрации линезолида в крови женщин выше переносимого уровня, так что коррекции дозы не требуется.

Дети

У подростков (12 – 17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики 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 в возрасте до 12 лет применение линезолида в дозе 10 мг/кг ежедневно каждые 8 часов позволяет достичь той же экспозиции, что и у взрослых при применении 600 мг линезолида два раза в день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Линезолид-Эдвансд, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра:

Целлюлоза микрокристаллическая тип-102

Крахмал кукурузный

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Состав оболочки:
Гипромеллоза
Макрогол 400
Титана диоксид
Макрогол 6000

Линезолид-Эдвансд, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра:
Целлюлоза микрокристаллическая тип-102
Крахмал кукурузный
Гипролоза
Карбоксиметилкрахмал натрия
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Состав оболочки:
Гипромеллоза
Макрогол 400
Титана диоксид
Макрогол 6000

Линезолид-Эдвансд, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра:
Целлюлоза микрокристаллическая тип-102
Крахмал кукурузный
Гипролоза
Карбоксиметилкрахмал натрия
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Состав оболочки:
Гипромеллоза
Макрогол 400
Титана диоксид
Макрогол 6000

Линезолид-Эдвансд, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра:
Целлюлоза микрокристаллическая тип-102
Крахмал кукурузный
Гипролоза
Карбоксиметилкрахмал натрия
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат
Состав оболочки:
Гипромеллоза
Макрогол 400

Титана диоксид
Макрогол 6000

Линезолид-Эдвансд, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра:

Целлюлоза микрокристаллическая тип-102

Крахмал кукурузный

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Макрогол 400

Титана диоксид

Макрогол 6000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке (блистеру) с листком-вкладышем в пачку из картона.

По 10 таблеток в пластиковую банку из полиэтилентерефталата, укупоренную навинчивающейся пластиковой крышкой из полиэтилена высокой плотности и низкого давления с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей, или этикеточной, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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