

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

ЛИНЕЗОЛИД, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛИНЕЗОЛИД, 300 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.

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

ЛИНЕЗОЛИД, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

ЛИНЕЗОЛИД, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до темно-коричневого цвета. Допускается шероховатость поверхности таблеток.

ЛИНЕЗОЛИД, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до темно-коричневого цвета. Допускается шероховатость поверхности таблеток.

ЛИНЕЗОЛИД, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-

коричневого до темно-коричневого цвета. Допускается шероховатость поверхности таблеток.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ЛИНЕЗОЛИД 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), в том числе случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы);
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные 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 метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*, в том числе сопровождающиеся бактериемией.

Препарат ЛИНЕЗОЛИД показан к применению у взрослых от 18 лет в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

При определении, является ли препарат ЛИНЕЗОЛИД 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

Режим дозирования

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

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

Взрослые

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
– внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), в том числе случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы) – госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные 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 метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>	600 мг внутрь каждые 12 часов	10–14 дней
– неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>	Взрослые: 400 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 часов	14–28 дней
---	-------------------------------	------------

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен применяться после проведения диализа у пациентов, нуждающимся в нем.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Дети

По показанию «Туберкулез легких, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью» у детей в возрасте от 0 до 18 лет линезолид не применяется в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

По остальным показаниям режим дозирования у детей представлен ниже.

Дети от 12 до 18 лет

Режим дозирования по показаниям «внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, осложненные инфекции кожи и мягких тканей и инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*» соответствует режиму дозирования у взрослых (см. таблицу выше).

Режим дозирования при неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*: 600 мг внутрь каждые 12 часов. Рекомендуемая продолжительность лечения 10–14 дней.

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), в том числе случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы) – госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные 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 метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>	10 мг/кг внутрь каждые 8 часов	10–14 дней
– неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>	Дети от 3 до < 5 лет: 10 мг/кг внутрь каждые 8 часов Дети 5–11 лет: 10 мг/кг внутрь каждые 12 часов	10–14 дней
– инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i>, в том числе сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг внутрь каждые 8 часов	14–28 дней

Дети от 0 до 3 лет

Препарат ЛИНЕЗОЛИД не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 3 лет для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

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, селегилин, моклобемид), а также в течение 2 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, психотическим расстройством и острым состоянием спутанности сознания;
- пациентам, получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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/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 был 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 коинфекцией грамотрицательными микроорганизмами, только если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.1). В этих случаях показано одновременное 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 со специфическим лечением анемии или без него.

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 варьироваться 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, последовавшей 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, 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.

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.

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, получающего препарат (см. разделы 4.3, 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. разделы 4.3, 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).

Гипонатриемия

У некоторых пациентов, получавших линезолид, наблюдались 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 необходима коррекция дозы инсулина / гипогликемических препаратов или отмена линезолида.

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей тирамин (такой как красное вино, созревший сыр, некоторые алкогольные

напитки, копченое мясо, экстракты дрожжей, продукты из ферментированных соевых бобов, например 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 (по всем показаниям, за исключением туберкулеза легких). 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 лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку 200 мг и 300 мг, то есть по сути не содержит натрия.

Данный лекарственный препарат содержит 39,6 мг натрия в одной таблетке 600 мг. 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 СУР450-индуцированного взаимодействия при приеме 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 одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором, 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: адреномиметиков (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметиков (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.

Сообщалось об очень редких спонтанных случаях развития серотонинового синдрома при одновременном применении линезолида и серотонинергических препаратов (см. разделы 4.3, 4.4).

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).

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

Рифампицин вызывал снижение $C_{\max}$ и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 % соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось.

Применение линезолида 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 управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, не рекомендуется. Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (как описано в разделах 4.4, 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

Нежелательные реакции классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 со стороны 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, гипостезия, 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, тромбофлебит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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], аспартатаминотрансферазы [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 – васкулит при гиперчувствительности*; редко – токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса – Джонсона*, васкулит при гиперчувствительности*, алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко – рабдомиолиз* (см. раздел 4.4).

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 натощак, 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 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 $\leq$ 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, требующих переливания крови, составило 9 % среди пациентов, получающих линезолид $\leq$ 28 дней (3/33) и 15 % (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Прочие особые популяции

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 следующие нежелательные реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна – анемия, эозинофилия.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна – гипотиреоз, повышение уровня 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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.

Сообщение 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 на лекарственный препарат

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <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. Около 30 % дозы выводится в течение 3 часов при гемодиализе.

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.

Чувствительность

Линезолид активен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Грамположительные аэробы
<i>Enterococcus faecium</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

<i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-резистентные штаммы) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i> Другие микроорганизмы <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Линезолид активен <i>in vitro</i>
Грамположительные аэробы <i>Enterococcus faecalis</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, чувствительные к ванкомицину) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая метициллин-резистентные штаммы) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus spp.</i> группы <i>Viridans</i> Грамотрицательные аэробы <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 РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} – 1×10^{-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 ($T_{C_{\max}}$) – 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2-й 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 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 выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоксиксусной кислоты (10 %) и в неизменном виде (30–35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоксиксусной кислоты (3 %). В неизменном виде линезолид практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5–7 ч.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

После однократного приема 600 мг препарата 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 у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (классы А и В по классификации Чайлда – Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда – Пью) не изучалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, 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 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 концентрация препарата 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

Состав ядра

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Коповидон

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А (натрия крахмал гликолят, тип А)

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Натрия стеарилфумарат

Магния карбонат (магний углекислый основной водный)

Гипромеллоза-2910 (оксиметилпропилцеллюлоза)

Состав оболочки

Готовая смесь для пленочной оболочки

Макрогол-4000 (полиэтиленгликоль-4000)

Титана диоксид

Тальк

Поливиниловый спирт

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 14, 20, 24, 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные из полиэтилена или полипропилена с крышкой навинчиваемой или натягиваемой. При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором.

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

1 банку или 1, 2, 3, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ПАО «Синтез»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001766)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ЛИНЕЗОЛИД доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).