

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линезолид.

Каждая таблетка 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.

Овальные слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета.

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

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией) у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше:

- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы);
- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*;

- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции, вызванные *Enterococcus faecium* (штаммы, резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

При определении, является ли препарат Линезолид - КРКА 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

Продолжительность лечения 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), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы); • госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы);	600 мг внутрь каждые 12 часов	10–14 дней

• осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), <i>Streptococcus pyogenes</i> или <i>Streptococcus agalactiae</i>; • неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>		
• инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы резистентные к ванкомицину), в том числе сопровождающиеся бактериемией	600 мг внутрь каждые 12 часов	14–28 дней
• туберкулез легких, вызванный штаммами <i>Mycobacterium tuberculosis</i> с множественной лекарственной устойчивостью	600 мг один раз в сутки	24 недели в интенсивной фазе

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида удаляется при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен приниматься пациентами после проведения гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Режим дозирования у детей в возрасте с 12 до 18 лет по заявленным показаниям соответствует режиму дозирования у взрослых. Безопасность и эффективность применения препарата Линезолид - КРКА у детей в возрасте от 0 до 12 лет на данный момент не установлены ввиду невозможности адекватного подбора дозы. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линезолиду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазу (МАО) А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), 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, шизоаффективным расстройством и острым состоянием спутанности сознания;
 - пациентам, получающим следующие группы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ₁ рецепторов (триптаны), меперидин или бупирон.
- Детский возраст до 12 лет (ввиду невозможности адекватного подбора дозы).

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 почечной недостаточностью тяжелой степени, линезолид должен применяться с осторожностью у таких пациентов только в том случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с системными инфекциями

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

Одновременное применение с бупренорфином (отдельно или в комбинации с налоксоном) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. разделы 4.4. и 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/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5 %) против 58/363 (16,0 %)]. Основным фактором, влияющим на смертность, был статус грамположительной инфекции в исходный момент времени. Показатель летальности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами (отношение рисков (ОР) 0,96; 95 % доверительный интервал (ДИ): 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 (ОР 2,48; 95 % ДИ: 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, вызванной 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. У пациентов пожилого возраста также повышен риск развития данного состояния. Тромбоцитопения чаще возникала у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, 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 уровень гемоглобина или

количество тромбоцитов и/или их функциональные свойства, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, а также у пациентов, принимающих линезолид более 2 недель. Линезолид у таких пациентов применяется только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Если во время терапии линезолидом развивается выраженная миелосупрессия, лечение должно быть прекращено, если только продолжение терапии не считается абсолютно необходимым. В этом случае необходим интенсивный мониторинг показателей крови и соответствующее лечение. Кроме того, рекомендуется, чтобы анализ крови (в том числе, определение уровня гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы)) проводился еженедельно у пациентов, получающих линезолид, независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, длительность терапии линезолидом у которых превышала максимально рекомендованную в течении 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 применением 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. 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, развившейся на фоне применения антибиотиков. Тщательное медицинское наблюдение в течение 2 месяцев необходимо пациентам, перенесшим диарею, связанную с *Clostridium difficile*, после применения 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 «польза – риск» 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. Пациентам, у которых на фоне приема линезолида возникает повторная тошнота или рвота, боль в животе, необъяснимый ацидоз или отмечается снижение концентрации гидрокарбонат-анионов, требуется тщательное медицинское наблюдение.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез белка митохондрий. Нежелательные реакции, такие как лактоацидоз, анемия и нейропатия (периферическая или зрительного нерва), могут возникать в результате этого торможения; эти эффекты являются более распространенными, когда препарат применяется более 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 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. и 4.5.).

Серотониновый синдром

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 одновременное применение 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 (см. раздел 4.8.). Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, прием линезолида следует прекратить и начать соответствующую терапию.

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 пациентов пожилого возраста, у пациентов, принимающих диуретики, и у других пациентов с риском развития гипонатриемии.

Зубная эмаль

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

Гипогликемия

Сообщалось о случаях симптоматической гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, получавших линезолид одновременно с инсулином или гипогликемическими препаратами. Хотя причинно-следственная связь между приемом линезолида и развитием гипогликемии не установлена, пациентов с сахарным диабетом необходимо предупреждать о возможности развития гипогликемии. В случае возникновения гипогликемии необходима коррекция дозы инсулина/гипогликемических препаратов или отмена линезолида.

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема большого количества продуктов и напитков, содержащих тирамин (такие как зрелый сыр, копченое мясо, экстракты дрожжей, продукты из ферментированных соевых бобов, такие как соевый соус, некоторые алкогольные напитки, в том числе красное вино).

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.

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

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Установлено, что изоферменты системы цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида в условиях *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов системы 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 МАО

Линезолид является неселективным обратимым ингибитором МАО, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилпроаноламина. В связи с этим рекомендуется снижать начальные дозы следующих групп препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпроаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминиметики (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 одновременно с серотонинергическими препаратами. Однако было несколько сообщений о развитии серотонинового синдрома на фоне одновременного применения линезолида и антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

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.).

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата Линезолид - КРКА при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза 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. и 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена 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).

Взрослые пациенты

Инфекции и инвазии:

часто – кандидоз (в т. ч. кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции;

нечасто – вагинит;

редко – колит, вызванный применением антибиотиков (в т. ч. 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), транзиторная ишемическая атака.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – повышение артериального давления;

нечасто – транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

Желудочно-кишечные нарушения:

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

нечасто – спазмы в животе[#], вздутие живота, панкреатит, гастрит, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, жидкий стул, стоматит, изменение цвета языка*;

редко – поверхностное изменение цвета эмали зубов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – изменение результатов функциональных тестов печени, повышение сывороточной активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ));

нечасто – повышение концентрации общего билирубина в плазме крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожный зуд, кожная сыпь*;

нечасто – буллезные поражения кожи, тяжелые кожные нежелательные реакции, ангионевротический отек*, крапивница, дерматит, повышенное потоотделение;
редко – васкулит при гиперчувствительности*, синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*, 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 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 количества эритроцитов, повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов, повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (КФК), липазы, амилазы, повышение концентрации глюкозы в крови не натошак, снижение общего белка, альбумина, содержания натрия или кальция в плазме крови, повышение или снижение содержания калия или гидрокарбонатов в плазме крови;

нечасто – отклонение от нормы гематологических показателей, повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы в крови не натошак, повышение или снижение содержания хлоридов в плазме 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.

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://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 % линезолида 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, активным в условиях *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 в условиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	
<u>Грамположительные аэробы</u>	
<i>Enterococcus faecium</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинрезистентные штаммы)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<u>Другие микроорганизмы</u>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Линезолид активен в условиях <i>in vitro</i>	
<u>Грамположительные аэробы</u>	
<i>Enterococcus faecalis</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)	
<i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, чувствительные к ванкомицину)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая метициллинрезистентные штаммы)	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Стрептококки группы <i>Viridans</i>	
<u>Грамотрицательные аэробы</u>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
Резистентные к линезолиду микроорганизмы	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	

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, 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. $C_{\max}$ линезолида в плазме крови – 21,2 мг/л, среднее время достижения $C_{\max}$ линезолида в крови ($TC_{\max}$) – 2 часа, абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в плазме крови достигается на 2 день приема.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоксиксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.

Элиминация

Внепочечный клиренс составляет около 65 % клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида отмечается небольшая степень нелинейности клиренса. Это может объясняться снижением почечного и внепочечного клиренса при высокой дозе линезолида. Однако различия клиренса невелики и не влияют на кажущийся период полувыведения ($T_{1/2}$).

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 неизмененном виде (30–35 %). Через кишечник выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоэтоксиксусной кислоты (3 %). Линезолид в неизмененном виде практически не выводится через кишечник.

$T_{1/2}$ линезолида в среднем составляет 5–7 часов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

После однократного приема 600 мг линезолида пациентами с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7–8 раз. Однако увеличения 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 гемодиализа оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести.

Печеночная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетика линезолида существенно не изменяется.

Пациенты женского пола

У женщин объем распределения линезолида несколько ниже, чем у мужчин; также у них на 20 % снижен средний клиренс при расчете на массу тела. Концентрация линезолида в плазме крови женщин выше, чем у мужчин, что может отчасти объясняться различиями

массы тела. Однако поскольку $T_{1/2}$ линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, нет повода ожидать повышения концентрации линезолида в плазме крови женщин выше переносимого уровня, поэтому коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

У детей и подростков (12–17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от фармакокинетики у взрослых. Таким образом, при применении у детей и подростков 600 мг линезолида каждые 12 часов его концентрация будет такой же, как у взрослых при применении той же дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Натрия крахмала гликолят (тип А)

Гипролоза

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Пленкообразующая смесь

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол

Тальк

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала (ПВХ/ПВДХ) - фольги алюминиевой (PVC/PVDC-Al).

По 1, 2, 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001813)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13 февраля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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