

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Линезолид Канон

Регистрационный номер: ЛП-№(007285)-(ПГ-RU)

Торговое наименование: Линезолид Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: линезолид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 200 мг, содержит:

действующее вещество: линезолид 200,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 13,80 мг, кроскармеллоза натрия 13,20 мг, маннитол 18,70 мг, магния стеарат 2,80 мг, повидон К-30 6,90 мг, целлюлоза микрокристаллическая 34,60 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай белый 9,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3,0375 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 3,0375 мг, тальк 1,8000 мг, титана диоксид 1,1250 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 300 мг, содержит:

действующее вещество: линезолид 300,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 20,00 мг, кроскармеллоза натрия 19,00 мг, маннитол 27,00 мг, магния стеарат 4,00 мг, повидон К-30 10,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 50,00 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай белый 13,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 4,3875 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,3875 мг, тальк 2,6000 мг, титана диоксид 1,6250 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 400 мг, содержит:

действующее вещество: линезолид 400,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 27,60 мг, кроскармеллоза натрия 26,40 мг, маннитол 37,40 мг, магния стеарат 5,60 мг, повидон К-30 13,80 мг, целлюлоза микрокристаллическая 69,20 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай белый 18,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,0750 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 6,0750 мг, тальк 3,6000 мг, титана диоксид 2,2500 мг.

Описание

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

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

Код АТХ: J01XX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 посредством связывания с бактериальными рибосомами и предотвращения образования функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Чувствительность

Препарат активен *in vitro* и *in vivo*

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecium (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Staphylococcus aureus (включая метициллинрезистентные штаммы)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (включая полирезистентные штаммы)

Streptococcus pyogenes

Другие микроорганизмы

M. tuberculosis

Препарат активен *in vitro*

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis (включая штаммы, резистентные к ванкомицину)

Enterococcus faecium (штаммы, чувствительные к ванкомицину)

Staphylococcus epidermidis (включая метициллинрезистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

Стрептококки группы *viridans*

Грамотрицательные аэробы

Pasteurella multocida

Резистентные к линезолиду микроорганизмы

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae spp.

Pseudomonas spp

Не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов между линезолидом и противомикробными препаратами других классов (аминогликазидами, бета-лактамными антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифампицинами, тетрациклинами, хлорамфениколом и стрептограмином). Линезолид активен в отношении как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам микроорганизмов. Резистентность по отношению к линезолиду развивается очень медленно путем многостадийной мутации 23S – рибосомальной РНК и происходит с частотой менее 1х10⁻⁹ – 1х10⁻¹¹.

Фармакокинетика

Всасывание

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 (ТС_{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. Представленные значения параметров наблюдались при приеме 600 мг линезолида два раза в сутки.

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 составляет 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.

Метаболизм

Установлено, что изоферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не потенцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома Р450 (1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1, 3А4).

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

Выведение

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 гидроксизетилглицина (40%), аминоксозтосукусной кислоты (10%) в неизмененном виде (30-35%). Кишечником выводится в виде гидроксизетилглицина (6%) и аминоксозтосукусной кислоты (3%). Линезолид в неизменном виде практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5-7 ч.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного приема линезолида в дозе 600 мг пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7–8 раз.

Однако увеличения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 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.

Дети и подростки

У подростков (12-17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. Таким образом, при назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 ч его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациентки женского пола

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

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):

- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождаемые 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* и *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;

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата;

- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);

- детский возраст до 18 лет по показанию: туберкулез легких, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью;

- одновременный прием с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы 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, кардионидным синдромом, билеплярным расстройством, шизоаффективным 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 5НТ1-рецепторов (триптаны), меперидин или бусупиرون.

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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные клинические данные, рекомендующие 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. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследование безопасности применения линезолида при беременности не проводилось.

Применение линезолида при беременности возможно только в случаях, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком, поэтому в период терапии линезолидом, рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

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

Пациентов, которым в начале терапии линезолид назначили внутривенно, в дальнейшем можно перевести на лекарственные формы линезолида для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т. к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Дети от 3 до 11 лет

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	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 метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы)	10 мг/кг внутрь каждые 8 ч	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>	10 мг/кг внутрь каждые 8 ч	10–14 дней
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 <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг внутрь каждые 8 ч	14–28 дней

Взрослые и дети (12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг)

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и кратность введения	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)	600 мг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
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 ч	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>	600 мг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы) или <i>Streptococcus pyogenes</i>	600 мг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
инфекции, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, резистентные к ванкомицину), в том числе, сопровождающиеся бактериемией	600 мг внутрь каждые 12 ч	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.

Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется.

Пациентам 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 пациентам, нуждающимся в нем.

Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): *часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 - <1/10), *нечасто* (≥1/1000 - <1/100), *редко* (≥1/10000 - <1/1000), *очень редко* (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту развития невозможно). Нежелательные явления, связанные с приемом линезолида, бывают обычно легкой или средней степени выраженности. Чаше остальных отмечаютс диарея, головная боль, тошнота, рвота.

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 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, 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*, измененные 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.

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, повышенные 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*: 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 эритроцитов, эозинофилов, снижение гемоглобина, гематокрита или числа нейтрофилов, 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 активности гидрокарбоната;

нечасто: отклонение от нормы гематологических показателей, повышение содержания натрия или кальция в плазме крови, снижение концентрации глюкозы не натощак, повышение или снижение хлоридов крови, повышенные количество 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 «Особые указания».

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.

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.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы
частота неизвестна: головная боль, судороги, тремор рук, чувство онемения в конечности, невралгия тройничного нерва, генерализованный судорожный припадок, потеря сознания.

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 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 ррудной 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.

Передозировка
Нет сообщений о случаях передозировки.

При необходимости проводят симптоматическую терапию (в т. ч. необходимо поддерживать уровень клубочковой фильтрации). Примерно 30% дозы выводится в течение 3 ч при гемодиализе. Нет данных об ускорении выведения линезолида при перитонеальном диализе или гемоперфузии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
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 одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы
Линезолид является неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому у некоторых пациентов, получающих линезолид, может отмечаться умеренное обратимое усиление прессорного действия 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, 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.

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 «Особые указания»).

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

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

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, оказывающим влияние на уровень смертности, был статус грамположительной инфекции в исходный момент времени. Показатель летальности был схож среди пациентов, инфекции у которых были вызваны только грамположительными микроорганизмами (отношение шансов 0,96; 95% доверительный интервал: 0,58–1,59), но был значительно выше (p=0.0162) в группе линезолида когда обнаруживались и другие микроорганизмы, или их не удавалось обнаружить на начальном этапе (отношение шансов 2,48; 95% доверительный интервал: 1,38–4,46). Наибольший дисбаланс отмечен во время лечения и в течение 7 дней после окончания антибиотикотерапии. В ходе исследования в группе линезолида больше пациентов приобрели 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 организмами, только если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел «Показания»). В этих случаях показано одновременно дополнительное применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору.

Миелодисплазия
У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиться 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 пациен-

тов, получающих линезолид независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом с/без специфического лечения анемии.

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести.

О случаях диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось в связи с использованием практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид. Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до тяжелых. Лечение антибактериальными препаратами нарушает нормальную микрофлору кишечника, что приводит к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* вырабатывает токсины A и B, 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, 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 антимикробактериальные 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 (MAO); 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 MAO. Следовательно, применение линезолида не рекомендуется в этих обстоятельствах, кроме случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения и мониторинга пациента, получающего препарат (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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, 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, пациент с сахарным диабетом необходимо предупреждать о возможности развития гипогликемии. В случае возникновения гипогликемии необходима коррекция дозы инсулина/гипогликемических препаратов или отмены линезолида.

Применение в продуктах питания, богатыми тиамин

Пациентам следует рекомендовать отказаться от приема больших количеств пищи, содержащей тиамин (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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения управление транспортными средствами и занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не рекомендуются.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 300 мг и 400 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению (листком вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация
141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: +7 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель
ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация

Производство готовой лекарственной формы:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16;

Первичная упаковка:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16;

Вторичная (потребительская) упаковка:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16;

Выпускающий контроль качества:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54
www.canonpharma.ru