



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛИНЕЗОЛИД, гранулы для приготовления суспензии для внутреннего применения 100 мг/5 мл.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждые 5 миллилитров восстановленной суспензии содержат *действующее вещество*: линезолид – 100 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам, сахароза, маннитол (маннит), натрия цитрат, натрия бензоат, натрия хлорид.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы для приготовления суспензии для внутреннего применения.

Смесь гранул и порошка от белого или почти белого до светло-желтого цвета, с запахом ванили.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к линезолиду аэробными или анаэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией у взрослых и детей с 12 лет и старше:

- *Внутрибольничная пневмония*
- *Внебольничная пневмония*

Линезолид назначается для лечения внебольничной пневмонии и внутрибольничной пневмонии, когда известно или подозревается, что они вызваны восприимчивыми грамположительными бактериями. При определении того, является ли линезолид подходящим препаратом, следует учитывать результаты микробиологических тестов или информацию о существовании резистентности к антибактериальным средствам среди грамположительных бактерий (см. раздел 5.1 для соответствующих организмов). Линезолид не активен в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами. Специфическая терапия против грамотрицательных организмов должна быть начата одновременно, если подтверждено или подозревается наличие грамотрицательного бактерий.

- *Осложненные инфекции кожи и мягких тканей* (см. раздел 4.4).

Линезолид назначается для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей **только** тогда, когда микробиологическое тестирование установило, что инфекция вызвана чувствительными грамположительными бактериями.

Линезолид не активен в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Линезолид следует применять только у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей с доказанной или предполагаемой коинфекцией с грамотрицательными организмами, если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.4). В этих условиях лечение против грамотрицательных патогенов **должно**

быть начато одновременно.

Терапию Линезолидом следует начинать только в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, таким как микробиолог или инфекционист.

- Неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*.
- Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecium*, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией.

Следует учитывать официальное руководство по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

В качестве начальной терапии может использоваться раствор линезолида для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, или пероральная суспензия. Пациенты, лечение которых было начато с назначения линезолида в виде внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение линезолидом в лекарственной форме для перорального применения, если это клинически оправдано. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приёме внутрь составляет почти 100%.

Режим дозирования для взрослых и детей (12 лет и старше):

Продолжительность лечения зависит от патогена, локализации инфекции и ее серьезности, а также от клинического ответа пациента.

Следующие рекомендации по длительности терапии отражают те, которые использовались в клинических испытаниях. Более короткие схемы лечения могут быть пригодны для некоторых видов инфекции, но не были оценены в клинических испытаниях.

Максимальная продолжительность лечения составляет 28 дней. Безопасность и эффективность линезолида при применении сроком более 28 дней не была изучена (см. раздел 4.4).

Не требуется увеличение рекомендуемой дозы или продолжительности лечения инфекций, связанных с одновременной бактериемией.

Рекомендации по дозированию для раствора для инфузий и таблеток/гранул для пероральной суспензии идентичны и выглядят следующим образом:

Инфекции	Доза	Продолжительность лечения
Внутрибольничная пневмония	600 мг два раза в день (каждые 12 часов)	10-14 последовательных дней
Внебольничная пневмония		
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг два раза в день (каждые 12 часов)	10-14 последовательных дней
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	Взрослые: 400 мг два раза в день (каждые 12 часов) Дети 12 лет и старше: 600 мг два раза в день (каждые 12 часов)	10-14 последовательных дней
Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i>	600 мг два раза в день (каждые 12 часов)	14-28 последовательных дней

Особые группы пациентов
Дети и подростки:

Недостаточно данных о безопасности и эффективности применения линезолида у детей младше 12 лет для определения режима дозирования (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пожилые пациенты:

Коррекция дозы не требуется.

Почечная недостаточность:

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

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин):

Коррекция дозы не требуется. Вследствие неизвестного клинического значения высшей системной экспозиции (до 10 раз) двух основных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид следует применять с осторожностью у этих пациентов и только в том случае, когда ожидаемые преимущества терапии выше потенциального риска.

Примерно 30 % дозы линезолида выводится в течение 3-часового гемодиализа, поэтому линезолид следует вводить после проведения диализа пациентам, которые получают такое лечение. Основные метаболиты линезолида в определенном количестве удаляются из организма при проведении гемодиализа, однако концентрации этих метаболитов все же остаются значительно выше после процедуры диализа, чем концентрации, наблюдаемые у пациентов с нормальной функцией почек или с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности.

Таким образом, линезолид следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, которые находятся на гемодиализе, и только в том случае, если ожидаемое преимущество от терапии выше потенциального риска.

До сих пор нет клинического опыта применения линезолида пациентами, которые находятся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе или альтернативном лечении почечной недостаточности (кроме гемодиализа).

Печеночная недостаточность:

Коррекция дозы не требуется. Тем не менее в связи с ограниченными клиническими данными, рекомендуется назначать линезолид таким пациентам только тогда, когда предполагаемая польза выше потенциального риска (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ применения

Перорально, два раза в день, независимо от приема пищи.

400 мг линезолида содержится в 20 мл готовой суспензии (4 дозирующие ложки объемом 5 мл).

600 мг линезолида содержится в 30 мл готовой суспензии (6 дозирующих ложек объемом 5 мл).

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к линезолиду или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Линезолид не следует принимать пациентам, принимающим какие-либо ингибиторы моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема любого такого лекарственного средства.

- При отсутствии постоянного наблюдения за пациентом и мониторинга артериального давления, линезолид не следует принимать пациентам со следующими основными клиническими заболеваниями или со следующим сопутствующими лекарственными средствами:

- Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, карциноидными опухолями, тиреотоксикозом, биполярной депрессией, шизоаффективным расстройством, острым состоянием спутанности сознания.

• Пациенты, принимающие любые из следующих лекарств: ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.4), трициклические антидепрессанты, агонисты рецепторов серотонина 5-HT₁ (триптаны), прямо или косвенно действующие симпатомиметические средства (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин), вазопрессорные средства (например, адреналин, норадреналин), дофаминергические средства (например, дофамин, добутамин), петидин или буспирон.

- Детский возраст до 12 лет (ввиду невозможности адекватного подбора дозы).

- По результатам данных, полученных в ходе исследований на животных, линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, поэтому грудное вскармливание должно быть прекращено до и на протяжении лечения (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

Сообщалось о миелосупрессии (в том числе анемии, лейкопении, панцитопении и тромбоцитопении) у пациентов, получавших линезолид. В случаях установленной миелосупрессии, при прекращении лечения линезолидом, показатели крови, подвергшиеся влиянию, повысились до уровней до лечения. Риск возникновения миелосупрессии, по-видимому, связан с продолжительностью лечения. Пожилые пациенты, получающие лечение линезолидом, могут подвергаться большему риску возникновения патологических изменений крови, чем более молодые пациенты.

Тромбоцитопения может встречаться чаще у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от того, проводится ли диализ или нет. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг показателей крови у пациентов, которые: имели предшествующую анемию, гранулоцитопению или тромбоцитопению; получают сопутствующие лекарства, которые могут снижать уровень гемоглобина, снижать количество крови или отрицательно влиять на количество или функцию тромбоцитов; имеют тяжелую почечную недостаточность; получающих лечение более 10-14 дней.

Линезолид следует назначать таким пациентам только тогда, когда возможен тщательный мониторинг уровня гемоглобина, анализов крови и количества тромбоцитов.

Если при лечении линезолидом наблюдается выраженная миелосупрессия, лечение следует прекратить, в случае крайней необходимости продолжения терапии, следует осуществлять тщательный мониторинг показателей крови и использовать соответствующие стратегии контроля.

Кроме того, рекомендуется, чтобы общий анализ крови (включая уровни гемоглобина, тромбоцитов и общее количество дифференцированных лейкоцитов) контролировать **еженедельно** у пациентов, получающих линезолид, независимо от исходного анализа крови.

В исследованиях применения из соображений гуманности отмечался более высокий уровень развития серьезной анемии у пациентов, получавших линезолид более рекомендованной продолжительности в 28 дней. Эти пациенты чаще нуждались в переливании крови. О случаях анемии, требующих переливания крови, также сообщалось в результатах постмаркетинговых исследований, причем большее количество случаев отмечалось у пациентов, получавших лечение линезолидом более 28 дней.

В постмаркетинговый период также сообщалось о случаях развития сидеробластной анемии. Когда было известно время начала болезни, большинство пациентов получали лечение линезолидом более 28 дней. Большинство пациентов полностью или частично восстанавливаются после прекращения приема линезолида с или без лечения анемии.

Дисбаланс смертности в клиническом исследовании у пациентов с грамположительными инфекциями, связанными с последствиями катетеризации

Повышенная смертность наблюдалась у пациентов, получавших линезолид, по сравнению с ванкомицином/диклоксациллином/оксациллином, в открытом исследовании у тяжелобольных пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями [78/363 (21,5%) в сравнении с 58/363 (16,0%)]. Основным фактором, влияющим на показатель смертности, являлось наличие грамположительной инфекции в исходном состоянии. Показатели смертности были одинаковыми у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными организмами (отношение рисков 0,96, доверительный интервал 95%: 0,58-1,59), но были значительно выше ($p = 0,0162$) у пациентов, получавших линезолид, с любым другим возбудителем или без патогена в исходном состоянии (отношение рисков 2,48, доверительный интервал 95%: 1,38-4,46). Наибольший дисбаланс наблюдался во время лечения и в течение 7 дней после отмены исследуемого препарата. В группе линезолида больше пациентов приобрели грамотрицательные патогены во время исследования и умерли от инфекции, вызванной грамотрицательными патогенами и полимикробными инфекциями. Поэтому при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей линезолид следует применять только у пациентов с известной или возможной коинфекцией с грамотрицательными организмами, если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.1). В этих условиях лечение против грамотрицательных организмов должно быть инициировано одновременно. Линезолид не следует применять для лечения пациентов с катетерассоциированными инфекциями.

Связанная с антибиотиками диарея и колит

При использовании почти всех антибиотиков, включая линезолид, сообщалось о развитии антибиотик-ассоциированной диареи и антибиотик-ассоциированного колита, включая псевдомембранозный колит и диарею, связанную с *Clostridium difficile*. Эти осложнения могут варьироваться, в зависимости от тяжести, от легкой диареи до фатального колита. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается серьезная диарея во время или после применения линезолида. Если подозревается или подтверждается антибиотик-ассоциированная диарея или антибиотик-ассоциированный колит, необходимо прекратить лечение антибактериальными средствами, включая линезолид, и немедленно начать проведение соответствующих терапевтических мер. Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны в этой ситуации.

Лактоацидоз

Сообщалось о развитии лактоацидоза при применении линезолида. Пациенты, у которых развиваются признаки и симптомы метаболического ацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбоната или гипервентиляцию при приеме линезолида, должны получить немедленную медицинскую помощь. Если наблюдается лактоацидоз, следует оценить преимущества продолжения использования линезолида в отношении потенциального риска.

Гипогликемия

Зарегистрированы случаи симптоматической гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулин или пероральные гипогликемические средства при лечении линезолидом, обратимым неселективным ингибитором MAO. Прием некоторых ингибиторов MAO был связан с гипогликемическими эпизодами у пациентов с диабетом, получавших инсулин или гипогликемические средства. Хотя причинно-следственная связь между линезолидом и гипогликемией не установлена, пациентов с сахарным диабетом следует предупреждать о потенциальных гипогликемических реакциях при лечении линезолидом. Если возникает гипогликемия, может потребоваться снижение дозы инсулина или перорального гипогликемического средства или прекращение приема перорального гипогликемического средства, инсулина или линезолида.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез митохондриального белка. Неблагоприятные реакции, такие как лактоацидоз, анемия и нейропатия (оптическая и периферическая), могут возникать в результате этого ингибирования; эти нежелательные реакции более распространены, когда препарат применяют больше, чем 28 дней.

Серотониновый синдром

Поступали спонтанные сообщения о развитии серотонинового синдрома, связанного с совместным назначением линезолида и серотонинергических средств, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Таким образом, совместное применение линезолида и серотонинергических средств противопоказано (см. раздел 4.3), за исключением случаев, когда введение линезолида и сопутствующих серотонинергических средств является жизненно необходимым. В таких случаях пациенты должны тщательно наблюдаться с целью обнаружения симптомов серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации. При появлении признаков или симптомов врачи должны рассмотреть возможность прекращения приема одного или обоих лекарственных препаратов; если прекратить прием сопутствующего серотонинергического средства, может наблюдаться прекращение симптомов.

За исключением клинически приемлемых случаев и тщательного наблюдения за пациентами с признаками и/или симптомами серотонинового синдрома или реакциями, подобными злокачественному нейролептическому синдрому, линезолид не следует назначать пациентам с карциноидным синдромом и/или пациентам, принимающим какие-либо из следующих препаратов: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты рецептора серотонина 5-HT₁ (триптаны), меперидин, бупропион или буспирон.

В некоторых случаях пациенту, уже получающему серотонинергический антидепрессант или буспирон, может потребоваться срочное лечение линезолидом. Если альтернативы линезолиду нет и потенциальные преимущества линезолида перевешивают риски серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому, серотонинергический антидепрессант следует немедленно прекратить и назначить линезолид. Пациент должен находиться под наблюдением в течение двух недель (пять недель, если получал флуоксетин) или до 24 часов после последней дозы линезолида, в зависимости от того, что будет раньше. Симптомы серотонинового синдрома или реакций, подобных злокачественному нейролептическому синдрому, включают также ригидность, миоклонус, вегетативную нестабильность и изменения психического статуса, характеризующиеся крайним возбуждением, прогрессирующим до делирия и комы. Пациент должен наблюдаться и в отношении прекращения симптомов, вызванных антидепрессантом (описание сопутствующих симптомов отмены см. в инструкциях лекарственных препаратов).

Периферическая и зрительная нейропатия

Периферическая нейропатия, а также оптическая нейропатия и неврит зрительного нерва, иногда прогрессирующий до потери зрения, отмечались у пациентов, получавших линезолид. Эти нежелательные реакции были в основном у пациентов, которых лечили дольше рекомендуемой максимальной продолжительности терапии, составляющей 28 дней. Периферическая и оптическая невропатия также отмечалась у детей.

Всем пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах нарушения зрения, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового зрения, помутнение зрения или дефект поля зрения. В таких случаях рекомендуется детализирующая оценка с направлением к офтальмологу незамедлительно. Если пациенты принимают линезолид дольше максимально рекомендуемого срока в 28 дней, необходимо регулярно контролировать зрительную функцию.

Зрительная функция должна контролироваться не только у всех пациентов, получающих линезолид в течение длительных периодов (≥ 3 месяцев), но и у всех пациентов, сообщающих о новых симптомах со стороны органа зрения, независимо от продолжительности терапии.

Если возникает периферическая или оптическая нейропатия, следует оценить преимущества продолжения использования линезолида в сравнении с потенциальным риском.

Есть вероятность существования повышенного риска развития нейропатии, когда линезолид применяется у пациентов, которые в настоящее время принимают или недавно принимали противотуберкулезные средства.

Судороги

Сообщалось о появлении конвульсий у пациентов, получавших линезолид. В большинстве этих случаев, в анамнезе были судороги или имелись факторы риска их развития. Пациентам следует посоветовать сообщить своему врачу, если у них были судороги в анамнезе.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы; однако в дозах, используемых для антибактериальной терапии, он не оказывает антидепрессивного эффекта. Данные исследований взаимодействия препаратов и безопасности линезолида при приеме для лечения основного заболевания и/или одновременном применении у пациентов, получавших совместно препараты, которые могут угнетать МАО, ограничены.

Поэтому, при данных обстоятельствах, применение линезолида не рекомендуется, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента (см. разделы 4.3 и 4.5).

Применение с продуктами богатыми тирамином

Пациентам следует рекомендовать не употреблять большое количество продуктов богатых тираминами (см. раздел 4.5).

Суперинфекция

Влияние терапии линезолидом на нормальную флору не оценивалось в клинических испытаниях.

Использование антибиотиков может иногда приводить к разрастанию невосприимчивых организмов. Например, примерно у 3% пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида, выявлен кандидоз, связанный с лекарственными препаратами, во время клинических испытаний. Если во время лечения развивается суперинфекция, необходимо принять соответствующие меры.

Особые категории пациентов

Линезолид следует использовать с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и только тогда, когда считается, что ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.2 и 5.2).

Рекомендуется назначать линезолид пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью только тогда, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.2 и 5.2).

Снижение фертильности

Наблюдалось неблагоприятное воздействие на мужскую фертильность у самцов крыс; актуальность для людей неизвестна (см. раздел 5.3).

Клинические испытания

Безопасность и эффективность применения линезолида более 28 дней не установлена.

Контролируемые клинические испытания не включали пациентов с диабетическими поражениями стопы, пациентов с пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Поэтому опыт использования линезолида в лечении этих состояний ограничен.

Важная информация о некоторых компонентах препарата

Данный препарат содержит около 1,3 г сахара, 200 мг натрия бензоата и 15 мг аспартама (Е 951) в 5 мл суспензии.

Аспартам является источником фенилаланина, который может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией (редкое генетическое заболевание, при котором нарушается метаболизм фенилаланина, в следствие чего он накапливается в организме).

Натрия бензоат может усиливать желтуху (пожелтение кожи и глаз) у новорожденных (в возрасте до 4 недель).

В составе препарата присутствует сахароза. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Количество сахара следует учитывать пациентам с сахарным диабетом.

В случае длительного применения (2 недели и более) сахароза может вызвать повреждение зубов.

Маннит может оказывать слабое слабительное действие.

Данный препарат содержит около 27,96 мг натрия в 5 мл суспензии, что эквивалентно 1,4% рекомендуемой максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым, неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО). Данные исследований взаимодействия лекарственных средств и безопасности линезолида при одновременном применении у пациентов, получавших совместно лекарственные средства, которые могут ингибировать МАО, ограничены. Поэтому линезолид не рекомендуется использовать при данных обстоятельствах, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента (см. разделы 4.3 и 4.4).

Антибиотики

Азтреонам: Фармакокинетика линезолида или азтреонама не изменяется при одновременном применении.

Гентамицин: Фармакокинетика линезолида или гентамицина не изменяется при совместном применении.

Антиоксиданты

У здоровых добровольцев была изучена возможность взаимодействия линезолида и лекарственных средств с антиоксидантными свойствами: витамина С и витамина Е. Субъектам вводили пероральную дозу линезолида 600 мг в 1-й день и еще одну дозу линезолида 600 мг на 8-й день. В дни 2-9 испытуемым давали либо витамин С (1000 мг/сутки), либо витамин Е (800 МЕ/сутки). $AUC_{0-\infty}$ линезолида увеличилась на 2,3% при совместном введении с витамином С и 10,9% при совместном введении с витамином Е. Не требуется корректировка дозы линезолида при совместном введении с витамином С или витамином Е.

Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления

У нормотензивных здоровых добровольцев линезолид усиливал повышение артериального давления, вызванное псевдоэфедрином и фенилпропаноламином гидрохлоридом. Совместное применение линезолида с псевдоэфедрином или фенилпропаноламином приводило к увеличению систолического артериального давления в среднем на 30-40 мм рт. ст., по сравнению с повышением на 11-15 мм рт. ст. при применении только линезолида, на 14-18 мм рт. ст. при применении только

псевдоэфедрина или только фенилпропаноламина и на 8 -11 мм рт. ст. при применении плацебо.

Подобных исследований у пациентов с артериальной гипертензией не проводилось. Для достижения желаемого ответа при совместном применении с линезолидом, рекомендуется тщательно титровать дозы препаратов с вазопрессивным действием, включая дофаминергические средства.

Потенциальные серотонинергические взаимодействия

Потенциальное взаимодействие линезолида с декстрометорфаном изучалось у здоровых добровольцев. Добровольцы принимали декстрометорфан (две дозы 20 мг, которые принимали через 4 часа) с линезолидом или без него. Никаких эффектов серотонинового синдрома (спутанность сознания, бред, беспокойство, тремор, покраснение, потоотделение, гиперпирексия) не наблюдалось у здоровых добровольцев, получавших линезолид и декстрометорфан.

Постмаркетинговый опыт применения: сообщалось об одном случае появления эффектов подобного серотониновому синдрому у пациента, который принимал линезолид и декстрометорфан, которые разрешились после отмены обоих препаратов.

Во время клинического применения линезолида с серотонинергическими средствами, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома. Поэтому, в то время как совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3), ведение пациентов, для которых лечение линезолидом и серотонинергическими средствами является жизненно необходимым, описано в разделе 4.4.

Применение с продуктами богатыми тирамином

Не наблюдалось никаких значимых прессорных реакций у пациентов, принимавших как линезолид, так и менее 100 мг тирамина. Это говорит о том, что необходимо избегать употребления чрезмерного количества продуктов питания и напитков с высоким содержанием тирамина (например: зрелые сыры, экстракт дрожжей, недистиллированные алкогольные напитки и продукты, содержащие ферментированные соевые бобы, такие как соевый соус).

Лекарственные средства, метаболизируемые цитохромом P450

Линезолид не метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP) и не ингибирует любую из клинически значимых изоформ CYP человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично, линезолид не индуцирует изоферменты P450 у крыс. Таким образом, при применении линезолида не ожидается CYP450-индуцированных лекарственных взаимодействий.

Рифампицин

Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида изучали у шестнадцати здоровых взрослых добровольцев-мужчин, которые получали линезолид в дозе 600 мг два раза в день в течение 2,5 дней с и без рифампицина в дозе 600 мг один раз в день в течение 8 дней. Рифампицин уменьшал C_{max} и AUC линезолида в среднем на 21% [90% ДИ, 15, 27] и в среднем на 32% [90% ДИ, 27, 37] соответственно. Механизм этого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

Варфарин

При добавлении варфарина к терапии линезолидом в стационарном состоянии, наблюдалось 10% снижение среднего максимального международного нормализованного отношения (МНО) в сочетании с 5% снижением AUC МНО. Данных от пациентов, которые применяли варфарин и линезолид, не достаточно для оценки клинического значения этих результатов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании линезолида у беременных женщин отсутствуют. В

исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Существует потенциальный риск для людей.

Линезолид не следует использовать во время беременности без явной необходимости, т.е. только в том случае, если потенциальная польза лечения превышает теоретический риск для плода.

Период лактации

Данные, полученные в исследованиях на животных, показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, и, соответственно, грудное вскармливание должно быть прекращено до и на протяжении лечения.

Фертильность

Линезолид снижал фертильность и репродуктивную способность у самцов крыс при уровнях воздействия, примерно равных тем, которые ожидаются у людей. У собак, получавших лечение в течение 1 месяца, были очевидны изменения в весе предстательной железы, яичек и эпидидимиса (см. раздел 5.3). Неизвестно, имеют ли данные результаты влияние на фертильность человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентов следует предупредить о возможности возникновения головокружения или симптомов нарушения зрения (как описано в разделах 4.4 и 4.8) при приеме линезолида. При возникновении какого-либо из симптомов, пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

В приведенной ниже таблице представлены данные о неблагоприятных реакциях с частотой, основанной на данных всех причинно-следственных связей из клинических исследований, в которых участвовало более 2000 взрослых пациентов, получавших рекомендуемые дозы линезолида в течение периода длительностью до 28 дней.

Наиболее часто сообщалось о диарее (8,4%), головной боли (6,5%), тошноте (6,3%) и рвоте (4,0%).

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями, связанными с лекарственным средством, которые привели к прекращению лечения, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Около 3% пациентов прекратили лечение, потому что у них была нежелательная реакция, связанная с лекарственным средством.

Дополнительные нежелательные реакции, описанные в ходе постмаркетингового опыта применения, включены в таблицу с категорией частоты «Частота неизвестна», так как фактическая частота не может быть оценена по имеющимся данным.

Ниже приводятся нежелательные реакции, которые возникали во время лечения линезолидом. Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой развития и классом систем органов. Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1.000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$); очень редко ($<1/10.000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1.000$ до $<1/100$)	Редко ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$)	Очень редко ($<1/10.000$)	Частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

Инфекционные и паразитарные заболевания	Кандидоз, кандидозный стоматит, вагинальный кандидоз, микозы	Вагинит	Антибиотик-ассоциированный колит, включая псевдомембранозный колит*		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия*†	Лейкопения*, нейтропения, тромбоцитопения*, эозинофилия	Панцитопения*		Миелосупрессия*, сидеробластная анемия*
Нарушения со стороны иммунной системы					Анафилаксия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипонатриемия			Лактоацидоз*
Психические расстройства	Бессонница				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус), головокружение	Судороги*, гипестезия, парестезия			Серотониновый синдром**, периферическая нейропатия*
Нарушения со стороны органов зрения		Затуманенное зрение*	Дефекты поля зрения*		Оптическая нейропатия*, неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменения оптической резкости*, изменение цветового зрительного восприятия*
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Звон в ушах			
Нарушения со		Аритмия			

стороны сердца		(тахикардия)			
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия	Транзиторный церебральный ишемический приступ, флебит, тромбофлебит			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота, рвота, локальная или общая боль в животе, запор, диспепсия	Панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, разжижение стула, стоматит, изменение окраски языка или расстройств а	Поверхностное изменение цвета зубов		
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Аномальные показатели функциональных печеночных проб; повышение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы	Повышение общего билирубина			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд, сыпь	Крапивница, дерматит, обильное потоотделение			Буллезные нарушения, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, алопеция
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение уровня азота мочевины в крови	Почечная недостаточность, полиурия, повышение уровня			

		креатинина			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Вульвовагинальные нарушения			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, локальная боль	Озноб, усталость, боль в месте инъекции, повышенная жажда			
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Биохимия:</u> Повышение ЛДГ, креатинкиназы, липазы, амилазы или уровня глюкозы натошак. Снижение уровня общего белка, альбумина, натрия или кальция. Увеличение или снижение калия или бикарбоната. <u>Гематология:</u> Повышение уровня нейтрофилов или эозинофилов. Снижение гемоглобина, гематокрита или эритроцитов. Увеличение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов.	<u>Биохимия:</u> Повышение уровня натрия или кальция. Снижение глюкозы натошак. Повышение или снижение хлоридов. <u>Гематология:</u> Повышение количества ретикулоцитов. Снижение количества нейтрофилов.			

* См. раздел 4.4.

** См. разделы 4.3 и 4.5

† Смотри ниже

Следующие нежелательные реакции на линезолид считались серьезными в редких случаях: локализованные боли в животе, транзиторные ишемические атаки и гипертония.

† В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид принимали до 28 дней, у 2,0% пациентов отмечалась анемия. В программе применения лекарственного средства из соображений гуманности у пациентов с опасными для жизни инфекциями и сопутствующими заболеваниями, доля пациентов, у которых развилась анемия при приеме линезолида в течение ≤ 28 дней, составила 2,5% (33/1326) по сравнению с 12,3% (53/430) при лечении продолжительностью >28 дней. Доля случаев тяжелой анемии, связанной с приемом лекарственного средства, и требующей переливания крови составила 9% (3/33) у пациентов, получавших лечение ≤ 28 дней, и 15% (8/53) у пациентов, получавших лечение продолжительностью >28 дней.

Дети

Данные по безопасности, полученные в результате клинических исследований, в которых принимали участие более чем 500 детей и подростков (от рождения до 17 лет), не показали различий в профиле безопасности линезолида у детей и взрослых пациентов.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Специфический антидот неизвестен.

Не сообщалось о случаях передозировки. Тем не менее следующая информация может оказаться полезной:

В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия с поддержанием уровня клубочковой фильтрации. Приблизительно 30 % дозы линезолида выводится в течение 3 часов гемодиализом, но данные о выведении линезолида с помощью перитонеального диализа или гемоперфузии отсутствуют. Два первичных метаболита линезолида также в некоторой степени выводятся с помощью гемодиализа.

Признаками токсичности у крыс после введения линезолида в дозе 3000 мг/кг/день были снижение активности и атаксия, в то время как у собак, получавших 2000 мг/кг/день, наблюдалась рвота и тремор.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения. Прочие антибактериальные средства.

АТС: J01XX08.

Основные свойства

Линезолид является синтетическим антибактериальным средством, которое относится к новому классу антибактериальных средств, оксазолидинонов. Он обладает активностью *in vitro* против аэробных грамположительных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид избирательно ингибирует синтез белка в бактериях

посредством уникального механизма действия. В частности, связывается с сайтом на бактериальной рибосоме (23S подгруппы 50S) и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является существенным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Постантибиотический эффект *in vitro* (PAE) линезолида для *Staphylococcus aureus* составлял приблизительно 2 часа. При измерении на животных моделях, PAE *in vivo* составлял 3,6 и 3,9 часа для *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соответственно. В исследованиях на животных ключевым фармакодинамическим показателем эффективности было время, в течение которого уровень линезолида в плазме превышал минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для инфицирующего организма.

Предельные значения

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены предельные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для стафилококков и энтерококков: чувствительность ≤ 4 мг/л и резистентность > 4 мг/л. Для стрептококков (включая *S. pneumoniae*) предельные значения чувствительности ≤ 2 мг/л и резистентности > 4 мг/л.

Не видоспецифические предельные значения МИК чувствительности ≤ 2 мг/л и резистентности > 4 мг/л. Не видоспецифические предельные значения были определены главным образом на основе фармакокинетических/фармакодинамических данных и не зависят от распределения МИК для конкретных видов. Используется только для организмов, для которых не были определены специфические предельные значения, а не для тех организмов, для которых не рекомендуется тестирование на чувствительность.

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности может варьировать географически и с течением времени для отдельных видов, важна местная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости, следует обращаться за профессиональной консультацией, когда местная распространенность резистентности такова, что целесообразность применения лекарственного средства, по крайней мере для некоторых инфекций, вызывает сомнения.

Класс		
Чувствительные микроорганизмы	Грамположительные аэробы	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Коагулазо-отрицательные стафилококки <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Стрептококки группы С Стрептококки группы G
	Грамположительные анаэробы	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Виды <i>Peptostreptococcus</i>
Резистентные микроорганизмы		<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Виды <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Виды <i>Pseudomonas</i>

* Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных штаммов

при утвержденных клинических показаниях.

Несмотря на то, что линезолид демонстрирует некоторую активность *in vitro* в отношении *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, недостаточно данных для доказательств клинической эффективности.

Резистентность

Перекрестная резистентность:

Механизм действия линезолида отличается от механизма действия других классов антибиотиков. Исследования *in vitro* с клиническими изолятами (включая метициллин-резистентные стафилококки, ванкомицин-резистентные энтерококки и пенициллин- и эритромицин-резистентные стрептококки) показали, что линезолид обычно активен в отношении микроорганизмов, которые устойчивы к одному или нескольким другим группам антимикробных средств.

Резистентность к линезолиду связана с точечными мутациями 23S рРНК.

Как и для других антибиотиков, при использовании у пациентов с инфекциями, которые сложно поддаются лечению и/или лечение проходит в течение длительных периодов, наблюдается заметное снижение чувствительности к линезолиду. Сообщалось о резистентности к линезолиду энтерококков, *Staphylococcus aureus* и коагулазо-отрицательных стафилококков. Как правило, это связано с длительными курсами лечения и наличием протезных материалов или недренированных абсцессов. В случае появления в больнице антибиотико-резистентных микроорганизмов, важно уделить особое внимание политике инфекционного контроля.

Информация из клинических испытаний

Исследования у детей:

В открытом исследовании эффективность линезолида (10 мг/кг каждые 8 часов) сравнивали с ванкомицином (10-15 мг/кг каждые 6-24 часа) при лечении инфекций, вызванных предполагаемыми или доказанными резистентными грамположительными микроорганизмами (включая нозокомиальную пневмонию, осложнённые инфекции кожи и ее структур, катетер-ассоциированную бактериемию, бактериемию неизвестного происхождения и другие инфекции), у детей от рождения до 11 лет. Частота клинического излечения в популяции пригодной для клинической оценки была 89,3% (134/150) и 84,5% (60/71) для линезолида и ванкомицина соответственно (95% ДИ: -4,9, 14,6).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа после приема. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме линезолида (дозы для перорального приема и внутривенного введения в перекрестном исследовании) полная (приблизительно 100%). Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию препарата, и всасывание суспензии для перорального приема аналогично абсорбции таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

C_{max} и C_{min} линезолида в плазме (среднее и [SD]) при равновесной концентрации после внутривенного введения два раза в день дозы 600 мг составляет 15,1 [2,5] мг/л и 3,68 [2,68] мг/л, соответственно.

В другом исследовании после перорального приема доз 600 мг два раза в день при достижении равновесной концентрации, C_{max} и C_{min} составляли 21,2 [5,8] мг/л и 6,15 [2,94] мг/л, соответственно. Достижение равновесной концентрации наблюдается на второй день приема.

Распределение

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

У ограниченного количества лиц в клинических испытаниях определялись концентрации линезолида в различных жидкостях тела после многократного приема препарата. Соотношение содержания линезолида в слюне и в поте по отношению к содержанию в плазме крови составило 1,2:1,0 и 0,55:1,0 соответственно. Соотношение для жидкости эпителиальной выстилки и альвеолярных клеток легких составляло соответственно 4,5:1,0 и 0,15:1,0 по результатам измерения при достижении равновесной С_{тах}. При небольшом исследовании у пациентов с желудочно-перитонеальными шунтами и значительными невоспалительными менингитами, отношение линезолида в спинномозговой жидкости к плазме при С_{тах} составляло 0,7:1,0 после введения нескольких доз линезолида.

Биотрансформация

Линезолид главным образом метаболизируется путем окисления морфолинового кольца, в результате которого главным образом образуются два неактивных производных карбоновой кислоты с незамкнутым кольцом; метаболит аминоксиксусной кислоты (PNU-142300) и метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-142586) является основным метаболитом у человека, и считается, что он образуется в результате неферментативного процесса. Метаболит аминоксиксусной кислоты (PNU-142300) образуется в меньшем количестве.

Описаны и другие малые неактивные метаболиты.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени линезолид в основном выводится из организма при равновесных концентрациях с мочой в виде PNU-142586 (40%), неизмененного препарата (30%) и PNU-142300 (10%). В фекалиях практически нет неизмененного препарата, в то время как с калом выводится приблизительно 6% и 3% PNU-142586 и PNU-142300 соответственно. Период полувыведения линезолида в среднем составляет около 5-7 часов.

Непочечный клиренс составляет около 65% от общего клиренса линезолида. Небольшая степень нелинейности в клиренсе наблюдается при увеличении дозы линезолида. По-видимому, это связано с более низким почечным и непочечным клиренсом при более высоких концентрациях линезолида. Однако отличие в клиренсе небольшое и не отражается на наблюдаемом периоде полувыведения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократных приемов дозы 600 мг наблюдалось 7-8-кратное увеличение воздействия двух первичных метаболитов линезолида в плазме у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (т. е. клиренс креатинина <30 мл/мин). Несмотря на это, увеличения AUC неизмененного лекарственного средства не было. Несмотря на частичное выведение основных метаболитов линезолида путем гемодиализа, уровни метаболитов в плазме после однократной дозы 600 мг были все еще значительно выше после диализа, чем те, которые наблюдались у пациентов с нормальной функцией почек или легкой или умеренной почечной недостаточностью.

У 24 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, 21 из которых находились на регулярном гемодиализе, пиковые концентрации в плазме двух основных метаболитов после нескольких дней приема препарата были примерно в 10 раз выше концентраций, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

На уровни пиковой концентрации линезолида в плазме влияние не оказывалось.

Клиническая значимость этих наблюдений не установлена, поскольку на данный момент времени имеются ограниченные данные по безопасности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ограниченные данные указывают на то, что фармакокинетика линезолида, PNU-142300 и PNU-142586 не изменяется у пациентов с легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности (например, класса А или В по Чайлд-Пью). Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (т. е. класс С по Чайлд-Пью) не оценивалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется в результате неферментативного процесса, нарушение функции печени не должно приводить к значительному изменению метаболизма препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети (<18 лет)

Фармакокинетические исследования показали, что при однократном и многократном применении у детей (1 неделя-12 лет) клиренс линезолида был выше у детей, чем у взрослых пациентов, однако уменьшался с увеличением возраста.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет, при применении линезолида в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов экспозиция сравнима с такой у взрослых при применении дозы 600 мг дважды в день.

У новорожденных до 1-недельного возраста системный клиренс линезолида (в расчете на килограмм массы тела) быстро увеличивается в первую неделю жизни. Таким образом, новорожденные, получающие 10 мг/кг каждые 8 часов в сутки, будут иметь наибольшее системное воздействие в первый день после родов. Тем не менее, не ожидается чрезмерное накопление с этим режимом дозирования в течение первой недели жизни, так как за этот период быстро увеличивается клиренс.

У детей (12 лет и старше) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики у взрослых. При назначении подросткам 600 мг линезолида каждые 12 часов его концентрация будет такой же, как у взрослых при назначении той же дозы.

У детей с вентрикулоперитонеальными шунтами, которым вводили линезолид 10 мг/кг каждые 12 часов, либо 8 часов, наблюдалась изменчивость концентрации линезолида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) после однократного или многократного дозирования. Терапевтические концентрации не были достигнуты и не поддерживались в ЦСЖ. Поэтому применение линезолида для эмпирического лечения не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика линезолида значительно не изменяется у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Женщины

У женщин объем распределения линезолида несколько ниже, чем у мужчин, средний клиренс снижен примерно на 20 % при расчете на массу тела. Концентрации в плазме у женщин выше, и это частично можно объяснить различиями в массе тела. Однако, поскольку средний период полувыведения линезолида существенно не отличается у мужчин и женщин, считается, что концентрация в плазме у женщин, существенно не превысят хорошо переносимые концентрации и, следовательно, коррекции дозы не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Линезолид снижал фертильность и репродуктивную способность у самцов крыс при уровнях воздействия, примерно равных тем, которые ожидаются у людей. У половозрелых животных эти эффекты были обратимыми. Однако эти эффекты были необратимы у неполовозрелых животных, получавших линезолид в течение почти

всего периода полового созревания.

Были обнаружены аномальная морфология сперматозоидов в яичках у взрослых крыс-самцов, гипертрофия эпителиальных клеток и гиперплазия эпидидимиса. Линезолид, по-видимому, влияет на созревание сперматозоидов у крыс. Введение тестостерона не влияло на линезолид-опосредованное воздействие на фертильность. Эпидидимальная гипертрофия у собак, получавших лечение в течение 1 месяца, не наблюдалась, хотя были выражены изменения веса предстательной железы, яичек и эпидидимиса.

Исследования репродуктивной токсичности у мышей и крыс продемонстрировали отсутствие тератогенного эффекта при уровнях воздействия в 4 раза выше или в эквивалентно воздействиям, ожидаемым у людей. Те же концентрации линезолида вызывали материнскую токсичность у мышей и были связаны с повышенной эмбриональной смертностью, включая потерю всего помета, сниженную массу тела плода и усиление нормальной генетической предрасположенности к изменениям грудины у штаммов мышей. У крыс была отмечена небольшая материнская токсичность при воздействиях ниже, чем ожидаемые клинические воздействия. Была отмечена эмбриотоксичность легкой степени, проявляющаяся в снижении веса тела плода, снижении оксификации сегментов грудины, снижении выживаемости молодняка и умеренных задержках развития. При спаривании этот молодняк продемонстрировал преходящее дозозависимое увеличение доимплантационной гибели с соответствующим снижением фертильности. У кроликов снижение массы тела плода происходило только при наличии материнской токсичности (клинические признаки, снижение массы тела и потребления пищи) при воздействии низких уровней в 0,06 раза по сравнению с ожидаемым воздействием на человека на основе AUCs. Считается, что кролики чувствительны к воздействию антибиотиков.

Линезолид и его метаболиты проникают в молоко лактирующих крыс, и наблюдаемые концентрации были выше, чем в материнской плазме крови.

Линезолид вызывал обратимую миелосупрессию у крыс и собак.

У крыс, которые получали линезолид перорально в течение 6 месяцев в дозе 80 мг/кг/день, наблюдалась необратимая, аксональная дегенерация седалищных нервов минимальной или легкой степени выраженности; минимальная дегенерация седалищного нерва наблюдалось также у одного самца при этой дозе при аутопсии через 3 месяца. Для получения доказательств дегенерации зрительного нерва проводилась чувствительная морфологическая оценка перфузионно-фиксированных тканей. У 2 из 3 крыс-самцов после 6 месяцев перорального введения линезолида наблюдалась дегенерация зрительного нерва минимальной и легкой степени, но причинно-следственная связь с приемом линезолида была неявной из-за внезапного характера развития и асимметричного распределения. Наблюдаемая дегенерация зрительного нерва была микроскопически сопоставима со спонтанной односторонней дегенерацией зрительного нерва, наблюдаемой у пожилых крыс, и может являться усилением общего фонового изменения.

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях токсичности повторной дозы и генотоксичности, не выявили особой опасности для людей, помимо тех, которые рассматриваются в других разделах данной общей характеристики лекарственного препарата. Исследования канцерогенности/онкогенности не проводились в связи с кратковременностью дозирования и отсутствием генотоксичности в стандартном комплексе исследований.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) (E 460)

Натрия цитрат (E 331)

Кислота лимонная моногидрат (E 330)

Метилцеллюлоза (Е 461)
Маннитол (маннит) (Е 421)
Ксантановая камедь (Е 415)
Натрия бензоат (Е 211)
Кремния диоксид коллоидный безводный (тип 300) (Е 551)
Натрия хлорид
Аммония глицирризинат
Аспартам (Е 951)
Ароматизатор «Ваниль AN 1361»
Ароматизатор «Освежающий GX 1422»
Сахароза

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Суспензия должна быть использована в течение 21 дня с момента приготовления. Флакон с суспензией хранить плотно закупоренным, в пачке из картона, в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном и невидимом для детей месте.

Условия хранения готовой суспензии смотрите в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 40 г во флаконы из темного стекла, закупоренные крышками с контрольным кольцом и конусообразной прокладкой из полиэтилена. На флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем и ложкой полимерной двухсторонней дозировочной аптечной помещен в пачку из картона.

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

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением и другие манипуляции с препаратом

Слегка постучите по флакону, чтобы слежавшиеся гранулы рассыпались. Доведите объем содержимого флакона до метки свежeproкипяченной охлажденной до комнатной температуры питьевой водой в два приема. После добавления первой порции воды энергично встряхните флакон, чтобы смочить все содержимое, затем прибавьте вторую порцию воды и продолжайте встряхивать флакон до получения однородной суспензии. Препарат после восстановления представляет собой однородную суспензию от белого или почти белого до светло-желтого цвета со специфическим запахом.

Общий объем суспензии во флаконе после приготовления – 100 мл.

Каждые 5 мл суспензии содержат 100 мг линезолида.

Для точного дозирования суспензии следует пользоваться двухсторонней дозировочной ложкой, которую нужно споласкивать водой после каждого применения. Перед использованием суспензии содержимое флакона перемешать, аккуратно переворачивая флакон от 3 до 5 раз. Не встряхивать!

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с местными правилами по обращению с антибактериальными препаратами.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 31 июля 2014 г.

Дата перерегистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА