

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зивокс, 100 мг/5 мл, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линезолид

5 мл суспензии содержат 100 мг линезолида.

Каждый мл суспензии содержит 20 мг линезолида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам, сахароза, фруктоза, сорбитол, маннитол, натрий, этанол и натрия бензоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

От белого до желто-оранжевого цвета гранулы/порошок. Допускается наличие от белого до желто-оранжево-коричневого цвета комочков.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зивокс показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, если известно или подозревается, что они вызваны чувствительными к линезолиду аэробными и анаэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией):

- внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы);

- госпитальная пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы);

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции при синдроме диабетической стопы, не сопровождающиеся остеомиелитом, вызванные *Staphylococcus aureus* (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*.

- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные штаммы) или *Streptococcus pyogenes*;

- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные *Enterococcus faecium*, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.

При определении, является ли препарат Зивокс подходящим лечением, следует принимать во внимание результаты микробиологических исследований или информацию о

распространенности резистентности к антибактериальным препаратам среди грамположительных бактерий.

Линезолид не активен против инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами. При подозрении или подтверждении грамотрицательных патогенов должна быть начата специфическая терапия против грамотрицательных микроорганизмов.

Безопасность и эффективность препаратов Зивокс, принимаемых в течение более 28 дней, не оценивались в контролируемых клинических исследованиях (см. раздел 5).

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Для того чтобы снизить риск развития резистентности бактерий к препарату Зивокс и сохранить его эффективность и эффективность других антибактериальных лекарственных препаратов, следует применять препарат Зивокс только для лечения или профилактики инфекций, относительно которых доказано или имеются веские основания полагать, что они вызваны чувствительными к препарату бактериями. При наличии данных о культуре и чувствительности их следует учитывать при выборе или изменении курса антибактериальной терапии. При отсутствии такой информации при эмпирическом выборе курса терапии можно прибегнуть к изучению местных эпидемиологических данных и моделей чувствительности.

Режим дозирования

Взрослые и дети (12 лет и старше)

Инфекция*	Доза, способ и частота применения	Рекомендуемая продолжительность лечения
- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы); - госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы); - 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> ;	Взрослые: 400 мг внутри [‡] каждые 12 ч Дети (12 лет и старше): 600 мг внутри [‡] каждые 12 ч	10–14 дней
- инфекции, резистентные к ванкомицину, вызванные <i>Enterococcus faecium</i> , , в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	600 мг внутри [‡] каждые 12 ч	14 -28 дней

* Обусловленные соответствующими патогенными микроорганизмами (см. раздел 4.1)

[‡] При приеме внутрь пациенты принимают либо препарат Зивокс в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, либо препарат Зивокс гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется. В связи с тем, что 30 % линезолида выводится при гемодиализе в течение 3 часов, линезолид должен приниматься после проведения диализа пациентам, нуждающимся в нем.

Пациенты с печеночной недостаточностью

На основании имеющихся данных, пациентам с легкой и средней степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Дети

Дети в возрасте 12 лет и старше

Режим дозирования для детей 12 лет и старше приведен в таблице выше.

Новорожденные[†] и дети до 11 лет

Инфекция*	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
-----------	--------------	---

- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы); - госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы); - 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 (<5 лет): 10 мг/кг внутрь[‡] каждые 8 ч Дети (5–11 лет): 10 мг/кг внутрь каждые 12 ч	10–14 дней
-инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i>, в том числе, сопровождающиеся бактериемией.	10 мг/кг внутрь[‡] каждые 8 ч	14 -28 дней

* Обусловленные соответствующими патогенными микроорганизмами (см. раздел 4.1)

[†] У недоношенных новорожденных в возрасте менее 7 дней (беременность менее 34 недель) системный клиренс линезолида ниже, а значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») выше, чем у доношенных новорожденных и детей, находящихся на грудном вскармливании более старшего возраста. Этим новорожденным препарат назначают в дозе 10 мг/кг каждые 12 часов. У новорожденных с недостаточным клиническим ответом можно рассмотреть применение препарата в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов. Начиная с 7-го дня жизни, все новорожденные пациенты должны получать препарат в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов (см. разделы 4.2 и 5).

[‡] При приеме внутрь пациенты принимают либо препарат Зивокс в форме таблеток, либо препарат Зивокс, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

При переходе с внутривенного способа введения на пероральный прием препарата коррекции дозы не требуется.

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

4.3. Противопоказания

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

Одновременный прием линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), а также в течение 2 недель после прекращения приема названных препаратов.

При отсутствии тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга артериального давления не следует назначать линезолид у пациентов со следующими основными клиническими состояниями или на фоне одновременного применения следующих видов лекарственных препаратов:

- пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, карциноидным синдромом, биполярным расстройством, шизоаффективным расстройством и острым состоянием спутанности сознания;
- пациентам, получающим следующие типы препаратов: адреномиметики (например, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминиметики (например, дофамин), ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.4), трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или буспирон.

Данные, полученные в исследованиях на животных, указывают на то, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, и соответственно грудное вскармливание следует прекратить до применения препарата и на период его применения (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с почечной недостаточностью

Вследствие неизученной клинической значимости двух первичных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, линезолид должен применяться с осторожностью у таких пациентов, и только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Также нет данных по применению линезолида у пациентов, находящихся на амбулаторном перитонеальном диализе или других альтернативных методах лечения почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с системными инфекциями

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

Смертность у пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями

В открытом исследовании среди тяжелобольных пациентов с внутрисосудистыми катетер-ассоциированными инфекциями было отмечено превышение смертности 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 приобретали грамотрицательные микроорганизмы и впоследствии погибали от инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, или полимикробных инфекций. Таким образом, в случае осложненных инфекций кожи и мягких тканей линезолид следует использовать у пациентов с известной или возможной ко-инфекцией грамотрицательными микроорганизмами, только если нет альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.1). В этих случаях показано одновременно дополнительное применение препаратов, действующих на грамотрицательную микрофлору.

Миелосупрессия

У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия (с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и панцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. Тромбоцитопения может чаще возникать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от применения у пациента гемодиализа, и у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. У пожилых пациентов также повышен риск развития данного состояния. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени, а также при одновременном применении препаратов, снижающих гемоглобин или количество тромбоцитов или их функциональные свойства, а также у пациентов, получающих линезолид более 2 недель. Линезолид у таких пациентов применяется только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов. Если во время терапии линезолидом развивается выраженная миелосупрессия, лечение должно быть прекращено, если только продолжение терапии не считается абсолютно необходимым. В этом случае необходим интенсивный мониторинг показателей крови и соответствующее лечение. Кроме того, рекомендуется, чтобы анализ крови (в том числе, определение гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы)) проводился еженедельно у пациентов, получающих линезолид независимо от показателей исходного анализа крови. Более высокая частота развития тяжелой анемии отмечена у пациентов, получавших линезолид больше максимально рекомендованной продолжительности в 28 дней. Этим пациентам чаще требовалось переливание крови. Случаи сидеробластной анемии были зарегистрированы в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность терапии линезолидом превышала 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом с/без специфического лечения анемии.

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

У пациентов, принимающих антибактериальные препараты, включая линезолид, следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести. О случаях диареи, связанной с *Clostridioides 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 *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile* вырабатывает токсины А и В, которые приводят к развитию диареи, связанной с *Clostridioides difficile*. Избыточное количество токсинов, вырабатываемое штаммами *Clostridioides difficile*, может вызвать повышение летальности среди пациентов, так как такие инфекции могут быть устойчивы к противомикробной терапии, а также может потребоваться колэктомия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Возможность развития диареи, связанной с *Clostridioides 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 *Clostridioides 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 дольше максимальной рекомендованной продолжительности лечения, составляющей 28 дней.

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

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

Лактоацидоз

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

Митохондриальная дисфункция

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

Судороги

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

Рабдомиолиз

Сообщалось о случаях рабдомиолиза при применении линезолида, включая препарат Зивокс (см. раздел 4.8). Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, такие как мышечная боль, болезненность или слабость, темный цвет мочи или повышенный уровень креатинфосфокиназы, следует прекратить прием препарата Зивокс и начать соответствующую терапию.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО); однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, он не проявляет антидепрессантный эффект. Имеются очень ограниченные данные из исследований лекарственных взаимодействий и в отношении безопасности линезолида при применении у пациентов с основными заболеваниями и/или при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут подвергнуть их риску, обусловленному ингибированием МАО. Следовательно, применение линезолида не рекомендуется в этих обстоятельствах, кроме

случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения и мониторинга пациента, получающего препарат (см. разделы 4.3 и 4.5).

Серотониновый синдром

Сообщалось о спонтанных случаях развития серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и опиоиды (см. разделы 4.3 и 4.5). При необходимости применения препарата в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина следует постоянно наблюдать за пациентами с целью выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как нарушение когнитивной функции, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации движений.

В случае появления данных симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены».

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 применении линезолида. Данные изменения окрашивания удалялись посредством профессионального очищения зубов.

Гипогликемия

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

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

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

Суперинфекция

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

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

Клинические исследования

Безопасность и эффективность применения линезолида длительностью более 28 дней не установлены.

В контролируемых клинических исследованиях не принимали участия пациенты с синдромом «диабетической стопы», пролежнями или ишемическими нарушениями, тяжелыми ожогами

или гангренозными поражениями. Таким образом, опыт применения линезолида в терапии этих состояний ограничен.

Вспомогательные вещества

Аспартам

Препарат Зивокс содержит аспартам, который является источником фенилаланина. Он может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

Для пациентов с фенилкетонурией рекомендовано применение линезолида в форме раствора для инфузий или таблеток.

Сахароза, фруктоза, сорбитол и маннитол

Препарат Зивокс содержит сахарозу, фруктозу, сорбитол и маннитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Препарат содержит 6,3 г сахарозы и 12,5 мг фруктозы в 5 мл, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом. При приеме более 2 недель может вызвать поражение зубов. Из-за содержания сорбитола и маннитола препарат может оказывать слабое слабительное действие.

Натрий

Препарат Зивокс содержит 8,5 мг натрия в 5 мл (0,4 мэкв/5 мл), что эквивалентно 1,7 мг/мл. Содержание натрия необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Этанол

Препарат Зивокс содержит небольшое количество этанола (алкоголя) — менее 100 мг на 5 мл.

Натрия бензоат

Препарат Зивокс содержит натрия бензоат, который может повышать риск развития желтухи у новорожденных.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует и не индуцирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Таким образом, не ожидается CYP450-индуцированного взаимодействия при приеме линезолида. При одновременном применении линезолида и (S)-варфарина, который в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP2C9, фармакокинетические характеристики варфарина не меняются. Такие препараты, как варфарин и фенитоин, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9, можно применять одновременно с линезолидом без коррекции дозы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

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

В исследованиях I, II и III фазы не отмечалось развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших линезолид совместно с серотонинергическими препаратами. Сообщалось об очень редких спонтанных случаях развития серотонинового синдрома при одновременном применении линезолида и серотонинергических препаратов (см. раздел 4.3 и 4.4).

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

Рифампицин вызывал снижение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и AUC линезолида в среднем на 21 % и 32 %, соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось, поэтому применение препарата Зивокс при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком кормящих женщин, поэтому следует прекратить грудное вскармливание при назначении препарата матери в период лактации.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения линезолидом управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском не рекомендуется. Пациентов следует предупредить о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В таблице ниже представлены зарегистрированные нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших линезолид в рамках клинических исследований. В анализ включены данные более чем 6000 взрослых пациентов, получавших препарат в рекомендованных дозировках на протяжении 28 дней. Частота указанных реакций основана на всех зарегистрированных случаях, вне зависимости от установленной причинно-следственной связи с применением препарата.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями были диарея (8,9%), тошнота (6,9%), рвота (4,3%) и головной боли (4,2%).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, ассоциированными с приемом линезолида, и ставшими причиной досрочного прекращения терапии, являются головная боль, диарея, тошнота и рвота. Примерно 3% пациентов были вынуждены прекратить лечение, в связи с развитием нежелательных реакций, причиной которых применение лекарственного препарата.

Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период, включены в таблицу.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	кандидоз (в том числе, кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз), грибковые инфекции	колит, вызванный применением антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозный колит)* вагинит			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения*, анемия*†	панцитопения*, лейкопения*, нейтропения, эозинофилия	сидеробластная анемия*		миелосупрессия*
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилаксия		
Нарушения метаболизма и питания		гипонатриемия	лактоацидоз*		
Психические нарушения	бессонница				
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, изменение вкусовых ощущений (металлический привкус), головокружение	судороги*, периферическая нейропатия*, гипостезия, парестезия			серотониновый синдром**
Нарушения со стороны органа зрения		нейропатия зрительного нерва*, затуманенное зрение*	появление дефектов поля зрения*		неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, изменение остроты зрения*, изменение цветового зрения*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца		аритмия (тахикардия)			
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления	транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит			

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, тошнота, рвота, локализованная или генерализованная боль в области живота включая спазмы в животе, запор, диспепсия	спазмы в животе ^{##} , панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, изменение цвета или прочие нарушения состояния языка	в поверхностное изменение цвета зубов		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонения от нормы биохимических показателей функциональных тестов печени, повышение активности «печеночных» ферментов (в том числе, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) или щелочной фосфатазы (ЩФ))	повышение концентрации и общего билирубина			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	созуд, сыпь	буллезные поражения кожи, тяжелые кожные нежелательные реакции, ангионевротический отек, крапивница, буллезный дерматит, дерматит, повышенная потливость	токсический эпидермальный некролиз [#] , синдром Стивенса-Джонсона [#] , васкулит при гиперчувствительности		алопеция
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани			рабдомиолиз*		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение уровня азота мочевины в крови (АМК)	почечная недостаточность,			

мочевыводящих путей		повышение концентрации и креатинина в плазме крови, полиурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		нарушения со стороны влагалища и вульвы			
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, локализованная боль	озноб, утомляемость, боль в месте инъекции, жажда			
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Химические показатели:</u> Повышение активности лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, липазы, амилазы, повышение концентрации глюкозы не натощак. Снижение уровня общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или снижение калия или бикарбоната. <u>Гематологические показатели:</u> Повышение количества нейтрофилов или эозинофилов. Снижение гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов. Повышение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов.	<u>Химические показатели:</u> Повышение содержания натрия или кальция в плазме крови. Снижение концентрации и глюкозы не натощак. Повышение или снижение хлоридов крови. <u>Гематологические показатели:</u> Повышение количества ретикулоцитов. Снижение количества нейтрофилов.			

* См. раздел 4.4

** См. разделы 4.3 и 4.5

Частота нежелательных реакций, рассчитанная при помощи «Правила 3»

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

† См. ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

†В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид применялся максимум 28 дней, только у 2% пациентов развивалась анемия. При применении незарегистрированного препарата в рамках программ раннего доступа для пациентов с жизнеугрожающими инфекциями и сопутствующими заболеваниями, у 2,5% (33/1326) пациентов, которые получали линезолид $\leq$ 28 дней, развивалась анемия, в то время как при применении линезолида больше 28 дней, анемия развивалась у 12,3% (53/430) пациентов.

Соотношение случаев развития тяжелой анемии, связанной с применением препарата и требующей переливания крови, составило 9% среди пациентов, получающих линезолид $\leq$ 28 дней (3/33), и 15% (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия с поддержанием клубочковой фильтрации. Гемодиализ может способствовать более быстрому выведению линезолида. В ходе клинического исследования фазы 1 примерно 30 % от введенной дозы линезолида выводилось в течение 3-часового сеанса гемодиализа, который начинали через 3 часа после применения линезолида. Данные о выведении линезолида при проведении перитонеального диализа или гемоперфузии отсутствуют. При проведении исследований на животных клинические признаки острой токсичности включали снижение активности и атаксию у крыс, а также рвоту и тремор у собак при применении препарата в дозе 3000 мг/кг/сут. и 2000 мг/кг/сут. соответственно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01XX08

Механизм действия

Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам, активных *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Чувствительность

Линезолид активен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecium</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинрезистентные штаммы) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i>
Линезолид активен <i>in vitro</i>
<u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (включая штаммы, резистентные к ванкомицину) <i>Enterococcus faecium</i> (штаммы, чувствительные к ванкомицину) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая метициллинрезистентные штаммы) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus</i> spp. группы <i>Viridans</i> <u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Pasteurella multocida</i>
Резистентные к линезолиду микроорганизмы
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.

Резистентность

Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов (например, аминогликозидов, бета-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифамицинов, стрептограминов, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому перекрестной резистентности между линезолидом и этими препаратами не существует. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь линезолид быстро и интенсивно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация линезолида в плазме крови ($C_{\max}$) – 21,2 мг/л, средний период времени до достижения максимальной концентрации линезолида в крови ($TC_{\max}$) – 2 ч, абсолютная биодоступность составляет около 100 %. Прием пищи не влияет на всасывание линезолида. Равновесная концентрация линезолида в крови достигается на 2 день приема.

Распределение

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

Биотрансформация

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

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

Элиминация

Внепочечный клиренс составляет около 65 %. Линезолид у пациентов с нормальной функцией почек и при почечной недостаточности легкой и средней степени выводится почками в виде гидроксиэтилглицина (40 %), аминоксиксусной кислоты (10 %) и в неизмененном виде (30–35 %). Кишечником выводится в виде гидроксиэтилглицина (6 %) и аминоксиксусной кислоты (3 %).

В неизмененном виде линезолид практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5–7 ч.

Линейность (нелинейность)

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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные данные, что у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью)

не изучалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метаболизма при печеночной недостаточности.

Лица пожилого возраста

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

Женщины

У женщин 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 крови женщин выше переносимого уровня, так что коррекции дозы не требуется.

Дети

У подростков (12–17 лет) фармакокинетика линезолида, принятого в дозе 600 мг, не отличалась от кинетики 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.

У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет применение линезолида в дозе 10 мг/кг ежедневно каждые 8 часов позволяет достичь той же концентрации, что и у взрослых при применении 600 мг линезолида два раза в день.

У новорожденных системный клиренс линезолида быстро нарастает в течение первой недели жизни (из расчета на кг массы тела). Таким образом, при назначении в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч максимальная концентрация препарата будет достигаться у ребенка первых суток жизни быстрее в первый день после рождения. Однако избыточного накопления препарата в первую неделю приема при такой схеме назначения все равно не произойдет в связи с быстрым клиренсом.

5.3 Данные доклинической безопасности

При применении в период органогенеза линезолид не приводил к возникновению пороков развития у мышей, крыс или кроликов при уровнях воздействия на материнский организм, превышающих уровень клинического терапевтического воздействия (на основании значений AUC) примерно в 6,5 раз (у мышей), в 0,06 раз (у кроликов) или при равнозначных уровнях воздействия (у крыс). Тем не менее при уровнях воздействия, в 6,5 раз превышающих расчетный уровень воздействия у человека, у мышей наблюдалось повышение уровня эмбриофетальной летальности. Применение препарата у самок крыс в период органогенеза и вплоть до периода лактации показало, что постнатальная выживаемость детенышей снижалась при использовании доз, примерно равнозначных расчетному уровню воздействия у человека, исходя из значений AUC (см. «Данные, полученные в ходе исследований на животных»).

Фоновый риск возникновения серьезных пороков развития и выкидыша для указанной популяции неизвестен. У всех беременных женщин существует фоновый риск возникновения пороков развития плода, выкидыша и других неблагоприятных исходов беременности. Для жителей США расчетный фоновый риск возникновения серьезных пороков развития и выкидыша составляет 2–4 % и 15–20 % от клинически установленных беременностей соответственно.

Данные, полученные в ходе исследований на животных

У мышей эмбриофетальная токсичность наблюдалась только при использовании препарата в дозах, оказывающих токсическое воздействие на материнский организм (клинические признаки и снижение прироста массы тела). Пероральное применение препарата в дозе 450 мг/кг/сут., начиная со дня гестации (ДГ) 6–16 (что в 6,5 раз превышает расчетный уровень

воздействия у человека, согласно значениям AUC), коррелировало с повышением уровня постимплантационной гибели плода (включая потерю всего помета), снижением массы тела плода и повышением частоты возникновения слияния хрящевой части ребер. При применении препарата в дозах до 150 мг/кг/сут. токсического воздействия на организм матери, а также на плод или эмбрион не наблюдалось. Случаев возникновения пороков развития плода не отмечалось.

У крыс токсическое воздействие на плод наблюдалось при п/о применении препарата в дозах 15 мг/кг/сут. и 50 мг/кг/сут., начиная со ДГ 6–17 (что в 0,22 раза превышает расчетный уровень воздействия у человека или эквивалентно расчетному уровню воздействия у человека соответственно, согласно значениям AUC). Влияние препарата заключалось в снижении массы тела плода и замедлении окостенения сегмента грудины, явлении, которое часто наблюдается при снижении массы тела плода. Случаев возникновения пороков развития плода не отмечалось. Токсическое воздействие на материнский организм в виде снижения прироста массы тела отмечалось при применении препарата в дозе 50 мг/кг/сут.

У кроликов снижение массы тела плода наблюдалось только в случае токсического воздействия на материнский организм (клинические признаки, снижение прироста массы тела и потребления пищи) при п/о применении препарата в дозе 15 мг/кг/сут., начиная со ДГ 6–20 (что в 0,06 раз превышает расчетный уровень воздействия у человека, согласно значениям AUC). Случаев возникновения пороков развития плода не отмечалось.

Применение линезолида в дозе 50 мг/кг/сут. (что примерно равнозначно расчетному уровню воздействия у человека, исходя из значений AUC) у самок крыс во время беременности и в период лактации (начиная со ДГ 6 и до дня лактации 20) приводило к снижению выживаемости детенышей в период с 1 по 4 день после рождения. У детенышей (самки и самцы), которые дожили до репродуктивного возраста, в период спаривания наблюдалось повышение предимплантационных потерь.

Канцерогенез, мутагенез и нарушение фертильности

Прижизненные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала линезолида не проводились. При проведении ряда исследований (включая анализы мутагенности (проба Эймса для оценки обратных мутаций на бактериях и тест на мутагенность с использованием клеточной линии СНО), *in vitro* анализ на репаративный синтез ДНК (РСД), *in vitro* анализ на выявление хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека и микроядерный тест *in vivo* у мышей) мутагенный и кластогенный потенциал не обнаружены.

Линезолид не оказывал влияния на фертильность или репродуктивную функцию половозрелых самок крыс при п/о применении в дозах до 100 мг/кг/сут. на протяжении 14 дней до спаривания и до ДГ 7. Он обратимо снижал фертильность и репродуктивную функцию у половозрелых самцов крыс при применении в дозах ≥ 50 мг/кг/сут. с уровнем воздействия примерно равным или превышающим ожидаемый уровень воздействия у человека (данные о сравнении значений уровня воздействия основаны на значениях AUC). Обратимое влияние на фертильность было опосредовано изменением сперматогенеза. Измененные сперматиды содержали митохондрии патологической формы и ориентации и были нежизнеспособными. Одновременно со снижением фертильности наблюдались гипертрофия эпителиальных клеток и гиперплазия придатка яичка. У собак аналогичные изменения придатка яичка не наблюдались.

У половозрелых самцов крыс, которым вводили препарат в молодом возрасте, незначительное снижение фертильности наблюдалось после применения линезолида на протяжении большей части периода их полового созревания (50 мг/кг/сут. с 7-го по 36-й день жизни и 100 мг/кг/сут. с 37-го по 55-й день жизни), при этом уровень воздействия в 1,7 раза превышал средние значения AUC, наблюдаемые у детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет. Снижения

фертильности не наблюдалось при более коротких периодах применения препарата, соответствующих периоду внутриутробного воздействия до раннего неонатального периода (с 6-го ДГ до 5-го дня после рождения), воздействию в течение неонатального периода (с 5-го по 21-й день после рождения) или воздействию в молодом возрасте (с 22-го по 35-й дни после рождения). Обратимое уменьшение подвижности сперматозоидов и изменение их морфологии наблюдалось у крыс, получавших препарат с 22-го по 35-й дни после рождения.

Токсикологические и (или) фармакологические исследования на животных

Органы-мишени, на которые было направлено токсическое действие линезолида, были аналогичными у молодых и взрослых крыс и собак. При проведении исследований на животных наблюдались случаи развития миелосупрессии, зависимой от дозы и времени, о чем свидетельствует гипоклеточность костного мозга/снижение гемопоэза, снижение экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке и печени и снижение уровня циркулирующих эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. В тимусе, лимфатических узлах и селезенке наблюдалось лимфоидное истощение. Как правило, лимфоидные изменения были связаны с анорексией, потерей массы тела и подавлением прироста массы тела, что, возможно, способствовало наблюдаемым эффектам.

У крыс, которые получали линезолид перорально в течение 6 месяцев, наблюдалась необратимая минимальная или легкая аксональная дегенерация седалищных нервов при получении препарата в дозе 80 мг/кг/сутки; минимальная дегенерация седалищного нерва также наблюдалась у 1 самца на этом уровне дозы по данным промежуточной аутопсии, выполненной через 3 месяца получения препарата. Была проведена морфологическая оценка чувствительности фиксированных перфузией тканей, чтобы исследовать признаки дегенерации зрительного нерва. Дегенерация зрительного нерва минимальной или средней степени наблюдалась у 2 самцов крыс после 6 месяцев применения линезолида, но прямая связь с лекарственным препаратом была неоднозначной в связи с острым характером выявленной патологии и ее асимметричным распределением. Наблюдаемая дегенерация зрительного нерва была микроскопически сопоставима с односторонней спонтанной дегенерацией зрительного нерва, которая ранее наблюдалась у стареющих крыс и могла представлять собой обострение изменения общего состояния.

Эти эффекты наблюдались при уровнях воздействия, сопоставимых с теми, которые наблюдались у человека. Гематопоэтические и лимфоидные эффекты были обратимыми, хотя в некоторых исследованиях обратимость была неполной в течение периода восстановления.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

сахароза
лимонная кислота
натрия цитрат
целлюлоза микрокристаллическая + кармеллоза натрия
аспартам
камедь ксантановая
маннитол
натрия бензоат
ароматизатор апельсиновый Nor-Cap Natural & Artificial Orange Flavor
кремния диоксид коллоидный
ароматизатор мята перечная Natural & Artificial S.D. F93125
ароматизатор ванильный S.D. Natural & Artificial Vanilla Flavor
натрия хлорид

сахарозаменитель Sweet-am Powder # 918.005¹

сахарозаменитель Mafco Magnasweet #1352¹

ароматизатор апельсиновый кремовый Nor-Cap Natural & Artificial Orange Cream Flavor

¹ - Содержит фруктозу, мальтодекстрин, аммония глицирризинат и сорбитол.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Готовая суспензия

21 день

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытый флакон

Хранить при температуре **не выше 25 °С**. Не замораживать.

Готовая суспензия

Хранить в плотно закрытом флаконе, помещенном в картонную пачку, при температуре **не выше 25 °С, не замораживать**.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 66 г препарата во флакон из темного стекла (тип III Евр. Ф.) вместимостью 150 мл с полипропиленовой закручивающейся крышкой, обеспечивающей защиту от вскрытия детьми.

1 флакон вместе с пластмассовой мерной ложечкой и инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

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

Приготовление суспензии:

Слегка постучите по флакону, чтобы слежавшийся порошок рассыпался. Для получения **150 мл** суспензии добавить во флакон **123 мл** воды в два приема (две примерно равные порции). В полученной суспензии концентрация препарата составляет 100 мг/5 мл. После добавления первой порции взболтать флакон, чтобы тщательно смочить все содержимое. Затем добавить остальную воду и снова взболтать до получения однородной суспензии. Перед употреблением суспензию тщательно перемешать, переворачивая флакон 3–5 раз. (**Не встряхивать!**).

Готовая суспензия Однородная суспензия от белого до желто-оранжевого цвета.

Использовать суспензию в течение **3 недель** с момента приготовления (остаток следует уничтожить).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

Адрес: 66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004344)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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