

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Линезолид-АКОС, 2 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линезолид

Каждый мл раствора для инфузий содержит 2 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 100 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 100 мл содержит 200 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 150 мл содержит 300 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 200 мл содержит 400 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 250 мл содержит 500 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 300 мл содержит 600 мг линезолида.

Каждый флакон объемом 400 мл содержит 800 мг линезолида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный или с коричневатым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Линезолид-АКОС показан к применению у взрослых и детей 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*;

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

При определении, является ли линезолид подходящим лечением, следует принимать во внимание результаты микробиологических исследований или информацию о распространенности резистентности к антибактериальным препаратам среди грамположительных бактерий.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Линезолид следует применять только в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, таким как микробиолог или специалист по инфекционным заболеваниям. Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т. к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Режим дозирования

Взрослые

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
• внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы), • госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), • 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 в/в каждые 12 ч	10–14 дней
• инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i>, в том числе сопровождающиеся бактериемией	600 мг в/в каждые 12 ч	14–28 дней

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Тяжелая почечная недостаточность (т. е. клиренс креатинина [CLCR] < 30 мл/мин)

Коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек линезолид следует применять с особой осторожностью в связи с неизвестной клинической значимостью двух первичных метаболитов линезолида, у которых имеется более высокий уровень воздействия (до 10 раз), и применять только в том случае, если считается, что ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

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

Первичные метаболиты линезолида выводятся в некоторой степени гемодиализом, но концентрации этих метаболитов все еще значительно выше после диализа, чем те, которые наблюдаются у пациентов с нормальной функцией почек или легкой или умеренной почечной недостаточностью.

Следовательно, линезолид следует применять с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которым проводится диализ, и только в тех случаях, когда считается, что ожидаемая польза превосходит потенциальный риск.

На сегодняшний день не имеется опыта применения линезолида у пациентов, которым проводится постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) или которые получают альтернативные виды лечения по поводу почечной недостаточности (помимо гемодиализа).

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

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Дети старше 12 лет

Режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети (новорожденные и дети до 11 лет)*

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза	Рекомендуемая продолжительность лечения
- внебольничная пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), включая случаи, сопровождающиеся бактериемией, или <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллинчувствительные штаммы), - госпитальная пневмония, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы) или <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая полирезистентные штаммы), - осложненные инфекции кожи и мягких тканей,	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	10–14 дней

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>		
• инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе сопровождающиеся бактериемией	10 мг/кг в/в каждые 8 ч	14–28 дней

* **Новорожденные в возрасте менее 7 дней:** У недоношенных новорожденных в возрасте менее 7 дней (беременность менее 34 недель) системный клиренс линезолида ниже, а значения увеличения площади под кривой «концентрация – время» (AUC) выше, чем у большинства новорожденных и детей. Этим новорожденным следует начинать лечение с режима дозирования 10 мг/кг каждые 12 часов. Можно рассмотреть возможность использования режима дозы 10 мг/кг каждые 8 часов у новорожденных с неоптимальным клиническим ответом. Все новорожденные должны получать 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 7 дней после рождения.

Способ применения

Внутривенно инфузионно. Раствор для инфузий следует вводить пациенту в течение 30–120 минут.

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 приём линезолида с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы (МАО) 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, карциноидным синдромом, тиреотоксикозом, биполярным расстройством, шизоаффективным расстройством и острым состоянием спутанности сознания;
- пациентам, получающим следующие типы препаратов: ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.4), трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов (триптаны), действующие напрямую или опосредованно симпатомиметические средства (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин), вазопрессорные препараты (например, эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергические препараты (например, дофамин, добутамин), петидин 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

Миелосупрессия

У некоторых пациентов, принимающих линезолид, может развиваться миелосупрессия (с анемией, лейкопенией, панцитопенией и тромбоцитопенией), зависящая от продолжительности терапии. В случаях, в которых исход известен, при отмене линезолида измененные гематологические показатели повышались до уровней, предшествующих лечению. Риск этих эффектов, по-видимому, связан с продолжительностью лечения. Пожилые пациенты, которые получают лечение линезолидом, могут иметь более высокий риск развития дискразии крови, чем более молодые пациенты. 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. В связи с этим в процессе лечения необходимо проводить мониторинг показателей крови у пациентов, которые: в анамнезе имеют анемию, гранулоцитопению или тромбоцитопению; получают сопутствующие лекарственные препараты, которые могут снижать уровень гемоглобина, уменьшать количество форменных элементов крови или отрицательно влиять на количество тромбоцитов или их функцию; имеют тяжелую почечную недостаточность или умеренную или тяжелую печеночную недостаточность; получают терапию на протяжении более 10–14 дней.

Линезолид у таких пациентов применяется только в том случае, когда возможен тщательный мониторинг гемоглобина, количества форменных элементов крови 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. О случаях анемии, в которых требовалось проведение переливания крови, также сообщалось в пострегистрационном периоде. В большинстве случаев длительность лечения линезолидом превышала 28 дней.

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях сидеробластной анемии. В тех случаях, когда было известно время возникновения, большинство пациентов получали терапию линезолидом на протяжении периода более 28 дней. У большинства пациентов проявления были полностью или частично обратимы после прекращения лечения линезолидом со специфическим лечением анемии или без него.

Диспропорция смертности в клиническом исследовании у пациентов с катетер-ассоциированными грамположительными инфекциями крови

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 применять 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.

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.

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

Сообщалось об антибиотик-ассоциированной диарее и антибиотик-ассоциированном колите, включая псевдомембранозный колит и диарею, связанную с *Clostridium difficile*, в связи с применением практически всех антибактериальных препаратов, включая линезолид.

Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до летальных колитов. Следовательно, важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых во время или после применения линезолида развивается тяжелая диарея. В случае подозрения на антибиотик-ассоциированную диарею или антибиотик-ассоциированный колит или при подтверждении этого диагноза следует прекратить проводимое лечение антибактериальными средствами, в том числе линезолидом, и немедленно начать надлежащие лечебные мероприятия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Лактоацидоз

В связи с применением линезолида сообщалось о лактоацидозе. Пациентам, у которых на фоне приема линезолида развиваются признаки и симптомы метаболического ацидоза, включая повторную тошноту или рвоту, боль в животе, снижение концентрации гидрокарбонат-анионов или гипервентиляцию, необходимо немедленно оказать медицинскую помощь. Если развивается лактоацидоз, пользу от продолжения применения линезолида следует сопоставить с потенциальными рисками.

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 применяется больше, чем 28 дней.

Серотониновый синдром

Сообщалось о спонтанных случаях развития серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических препаратов, включая антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и опиоиды (см. раздел 4.5). Следовательно, одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. раздел 4.3), кроме случаев, когда применение линезолида на фоне сопутствующего применения серотонинергических препаратов является крайне необходимым. 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 признаков или симптомов следует отменить один или оба принимаемых препарата. При прекращении приема серотонинергического средства могут наблюдаться симптомы синдрома отмены.

Одновременное применение линезолида и бупренорфина (отдельно или в комбинации с налоксоном) также может привести к развитию серотонинового синдрома. Если такое совместное лечение является клинически обоснованным, следует обеспечить тщательный контроль за состоянием пациентов, особенно в начале лечения и при повышении дозы (см. раздел 4.5).

Рабдомиолиз

Сообщалось о случаях рабдомиолиза при применении линезолида (см. раздел 4.8). Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с предрасполагающими факторами к рабдомиолизу. Если наблюдаются признаки или симптомы рабдомиолиза, прием линезолида следует прекратить и начать соответствующую терапию.

Гипонатриемия и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ)

У некоторых пациентов, получавших линезолид, наблюдались гипонатриемия и/или СНСАГ.

Рекомендуется регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке крови у пожилых людей, у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые могут снизить уровень натрия в крови (например, тиазидные диуретики, такие как гидрохлоротиазид), и у других пациентов с риском гипонатриемии.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

Сообщалось о периферической нейропатии, а также нейропатии зрительного нерва и неврите зрительного нерва, которые иногда прогрессируют до потери зрения, у пациентов, которые получали лечение линезолидом; эти сообщения имели место, в первую очередь, у пациентов, получавших лечение на протяжении периодов времени, которые были больше максимальной рекомендованной продолжительности лечения, составляющей 28 дней.

При появлении симптомов ухудшения зрительной функции, таких как изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, затуманенность, дефекты полей зрения, рекомендуется срочно обратиться к офтальмологу для консультации. Следует проводить мониторинг зрительной функции у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного времени (более 28 дней).

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

Судороги

Сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших линезолид, при этом в большинстве случаев в анамнезе имелось указание на судороги или наличие факторов риска их развития.

У пациентов необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих эпизодов судорог.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором 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).

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 (см. раздел 4.5).

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. Например, 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.

Особые группы пациентов

Линезолид следует применять с особой осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и только в тех случаях, когда считается, что ожидаемая польза превосходит потенциальный риск (см. разделы 4.2 и 5.2).

Рекомендовано, чтобы линезолид назначался пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью только в тех случаях, когда предполагаемая польза лечения превосходит потенциальный риск (см. разделы 4.2 и 5.2).

Снижение фертильности

Линезолид обратимо снижал фертильность и вызвал отклонения от нормы в морфологии спермы у взрослых самцов крыс при уровнях воздействия, которые приблизительно равны уровням, ожидаемым у человека; возможные эффекты линезолида на репродуктивную систему мужчин неизвестны (см. раздел 5.3).

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

Данный лекарственный препарат содержит 2,512 г декстрозы на 50 мл, 5,024 г декстрозы на 100 мл, 7,536 г декстрозы на 150 мл, 10,048 г декстрозы на 200 мл, 12,56 г декстрозы на 250 мл, 15,072 г декстрозы на 300 мл и 20,096 г декстрозы на 400 мл, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Данный лекарственный препарат содержит 0,95 ммоль (или 22 мг) натрия на 50 мл, 1,9 ммоль (или 44 мг) натрия на 100 мл, 2,85 ммоль (или 66 мг) натрия на 150 мл, 3,8 ммоль (или 88 мг) натрия на 200 мл, 4,75 ммоль (или 110 мг) натрия на 250 мл, 5,7 ммоль (или 132 мг) натрия на 300 мл и 7,6 ммоль (или 176 мг) натрия на 400 мл. 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 неселективным обратимым ингибитором моноаминоксидазы. Имеются очень ограниченные данные из исследований межлекарственного взаимодействия и в отношении безопасности линезолида при применении у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могли бы подвергнуть их риску, обусловленному ингибированием МАО. Следовательно, применение линезолида не рекомендовано в этих обстоятельствах, кроме случаев, когда возможно проведение тщательного наблюдения и мониторинга пациента, получающего препарат (см. разделы 4.3 и 4.4).

Потенциальные взаимодействия, вызывающие повышение артериального давления

У здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением линезолид усиливал повышение артериального давления, вызванное псевдоэфедрином и фенилпропаноламина гидрохлоридом. Одновременное применение линезолида либо с псевдоэфедрином, либо с фенилпропаноламином приводило к повышению систолического артериального давления в среднем на 30–40 мм рт. ст. в сравнении с повышением на 11–15 мм рт. ст. при применении только линезолида, на 14–18 мм рт. ст. при применении либо только псевдоэфедрина, либо только фенилпропаноламина и на 8–11 мм рт. ст. при применении плацебо. Подобные исследования у пациентов с артериальной гипертензией не проводились. Рекомендовано проводить осторожное титрование доз лекарственных препаратов с вазопрессорным действием, включая дофаминергические лекарственные препараты, до достижения желаемого ответа при одновременном применении с линезолидом.

Потенциальные серотонинергические взаимодействия

Потенциальное межлекарственное взаимодействие с декстрометорфаном было исследовано на здоровых добровольцах. Испытуемые принимали декстрометорфан (две дозы по 20 мг, принимаемые с интервалом 4 часа) с линезолидом или без него. Не наблюдалось никаких признаков серотонинового синдрома (спутанность сознания, делирий, возбуждение, тремор, покраснение, повышенное потоотделение и гиперпирексия) у здоровых лиц, получавших линезолид и декстрометорфан.

Пострегистрационное применение препарата: было получено одно сообщение о пациенте, который испытывал эффекты, сходные с серотониновым синдромом, во время применения линезолида и декстрометорфана, которые разрешились при отмене обоих лекарственных препаратов.

В ходе клинического применения линезолида с серотонинергическими препаратами, в том числе антидепрессантами, такими как СИОЗС, и опиоидными препаратами, сообщалось о случаях серотонинового синдрома. Несмотря на то, что совместное применение этих

препаратов противопоказано (см. раздел 4.3), ведение пациентов, для которых лечение линезолидом и серотонинергическими препаратами является необходимым, описано в разделе 4.4.

Линезолид следует с осторожностью назначать одновременно с бупренорфином (отдельно или в комбинации с налоксоном), так как повышается риск развития серотонинового синдрома, представляющего потенциальную угрозу для жизни (см. раздел 4.4).

Применение с продуктами питания, богатыми тирамином

Никаких значимых прессорных реакций не наблюдалось у лиц, получавших одновременно линезолид и тирамин в количестве менее 100 мг. Это свидетельствует в пользу того, что необходимо лишь избегать употребления избыточного количества пищи и напитков с высоким содержанием тирамина (например, созревший сыр, экстракты дрожжей, недистиллированные алкогольные напитки и продукты из ферментированных соевых бобов, такие как соевый соус).

Лекарственные препараты, метаболизируемые системой цитохрома P450

Линезолид не метаболизируется на определяемом уровне при участии системы ферментов цитохрома P450 (CYP) и он не ингибирует какие-либо из клинически значимых изоформ CYP человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогичным образом линезолид не индуцирует изоферменты P450 у крыс. Следовательно, не ожидается наличия каких-либо индуцированных CYP450 межлекарственных взаимодействий с линезолидом.

Рифампицин

Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида изучалось у шестнадцати здоровых взрослых добровольцев мужского пола, которые получали линезолид по 600 мг два раза в сутки на протяжении 2,5 дня без рифампицина и с рифампицином в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 8 дней. Рифампицин снижал 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 клиническая значимость неизвестны.

Варфарин

Когда варфарин добавляли к терапии линезолидом в равновесном состоянии, имело место снижение на 10 % среднего максимального значения МНО при одновременном применении и снижение на 5 % AUC МНО. Имеется недостаточно данных, полученных у пациентов, которые получали варфарин и линезолид, чтобы оценить клиническую значимость этих результатов, если таковая имеется.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении линезолида у беременных женщин.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Линезолид не следует принимать во время беременности, за исключением случаев, когда это явно необходимо, то есть только если предполагаемая польза от терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

Данные, полученные в исследованиях на животных, указывают на то, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, поэтому при назначении препарата матери следует прекратить грудное вскармливание до и на протяжении всего применения препарата.

Фертильность

В исследованиях на животных линезолид вызывал снижение фертильности (см. раздел 5.3).

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 предупреждать о возможности развития головокружения или симптомов нарушения зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В таблице ниже представлен перечень нежелательных лекарственных реакций с частотой на основании данных по всем причинно-следственным связям из клинических исследований, в которые было включено более 6000 взрослых пациентов, получавших рекомендованные дозы линезолида на протяжении периода до 28 дней. Наиболее часто сообщаемыми реакциями были диарея (8,9 %), тошнота (6,9 %), рвота (4,3 %) и головная боль (4,2 %).

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями, связанными с лекарственным препаратом, которые привели к прекращению терапии, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Около 3 % пациентов прекратили терапию, так как они испытывали связанную с лекарственным препаратом нежелательную реакцию.

Дополнительные нежелательные реакции, которые были зарегистрированы в ходе пострегистрационного применения препарата, 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 $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	кандидоз, 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			анафилаксия*		

иммунной системы					
Нарушения метаболизма и питания		гипонатриемия	лактоацидоз*		
Психические нарушения	бессонница				
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, извращение вкуса (металлический привкус), головокружение	судороги*, периферическая нейропатия*, гипестезия, парестезия			серотониновый синдром*
Нарушения со стороны органа зрения		нейропатия зрительного нерва*, затуманенное зрение*	появление дефектов полей 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, тромбоз			
Желудочно-кишечные нарушения	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 окраски или нарушения состояния языка	поверхностное изменение цвета зубов		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонения от нормы биохимических показателей функциональных тестов печени, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ),	повышение концентрации общего билирубина			

	щелочной фосфатазы (ЩФ)				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь	буллезные поражения кожи, тяжелые кожные нежелательные реакции, ангионевротический отек, крапивница, буллезный дерматит, дерматит, повышенная потливость	токсический эпидермальный некролиз [#] , синдром Стивенса — Джонсона [#] , аллергический васкулит		алопеция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			рабдомиолиз *		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение уровня азота мочевины в крови (АМК)	почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина, полиурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Поражение влагалища и вульвы			
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, локализованная боль	озноб, утомляемость, боль в месте инъекции, усиленная жажда			
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Биохимические показатели:</u> повышение активности ЛДГ, креатинкиназы, липазы, амилазы или глюкозы не натошак, понижение активности общего белка, альбумина, натрия или кальция, повышение или понижение активности калия или бикарбоната. <u>Общий анализ крови:</u> повышение количества нейтрофилов или эозинофилов, снижение гемоглобина,	<u>Биохимические показатели:</u> повышение активности натрия или кальция, понижение активности глюкозы не натошак, повышение или понижение активности хлоридов. <u>Общий анализ крови:</u> повышение количества ретикулоцитов, понижение количества нейтрофилов			

	гематокрита	или				
	количества					
	эритроцитов,					
	повышение	или				
	понижение					
	количества					
	тромбоцитов	или				
	лейкоцитов					

* См. раздел 4.4.

** См. разделы 4.3 и 4.5.

Частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) рассчитывается по принципу правила 3-х.

† См. ниже.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Соотношение случаев развития анемии, требующей переливания крови, составило 9 % среди пациентов, получающих линезолид ≤ 28 дней (3/33), и 15 % (8/53) в тех случаях, когда линезолид применяли более 28 дней.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки линезолида не сообщалось. Однако представленная ниже информация может оказаться полезной.

Признаками токсичности у крыс после получения доз 3000 мг/кг/сутки линезолида были снижение активности и атаксия, тогда как собаки, получавшие препарат в дозе 2000 мг/кг/сутки, испытывали рвоту и тремор.

Лечение

Специфический антидот неизвестен.

Рекомендуется поддерживающее лечение (в том числе необходимо поддерживать скорость клубочковой фильтрации). Приблизительно 30 % дозы линезолида выводится в течение 3 часов гемодиализа, однако не имеется никаких доступных данных относительно ускорения выведения линезолида при перитонеальном диализе или гемоперфузии. Два первичных метаболита линезолида также удаляются в некоторой степени при проведении гемодиализа.

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 и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях посредством уникального механизма действия. За счет связывания с бактериальными рибосомами (23S из субъединицы 50S) он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Пограничные значения

Пограничные значения МИК, установленные Европейским комитетом по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) для стафилококков и энтерококков, следующие: чувствительные ≤ 4 мг/л и резистентные > 4 мг/л. Для стрептококков (включая *S. pneumoniae*) пограничные значения составляют ≤ 2 мг/л для чувствительных и > 4 мг/л для резистентных микроорганизмов. Пограничные значения МИК, не связанные с конкретным видом микроорганизмов, составляют ≤ 2 мг/л для чувствительных и > 4 мг/л для резистентных. Пограничные значения, не связанные с конкретным видом микроорганизмов, определялись преимущественно на основании данных ФК/ФД и не зависят от распределений МИК конкретных видов. Они подлежат использованию только для микроорганизмов, которым не были присвоены специфические пограничные значения, но не для тех видов, для которых не рекомендовано проведение тестирования для определения чувствительности.

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности может варьироваться в зависимости от географического региона и во времени, и желательно иметь в распоряжении информацию о

региональных особенностях избранных видов микроорганизмов, в частности при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует получить заключение эксперта, если распространенность резистентных видов в регионе ставит под вопрос применимость средства для лечения как минимум некоторых видов инфекций.

Линезолид активен <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
<i>Грамположительные аэробы</i> <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>
<i>Грамположительные аэробы</i> <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 spp.</i> группы <i>Viridans</i> <i>Грамотрицательные аэробы</i> <i>Pasteurella multocida</i>

Резистентные к линезолиду микроорганизмы
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

Резистентность

Перекрестная резистентность

Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов. Исследования *in vitro* с клиническими изолятами (включая метициллин-резистентные стафилококки, ванкомицин-резистентные энтерококки, а также пенициллин- и эритромицин-резистентные стрептококки) указывают на то, что линезолид обычно активен в отношении микроорганизмов, которые резистентны к одному или нескольким другим классам антимикробных препаратов. Резистентность к линезолиду ассоциирована с точечной мутацией 23S рибосомальной РНК.

Как описано при использовании других антибиотиков, применяемых у пациентов с трудноизлечимыми инфекциями и (или) на протяжении более длительных периодов времени, при применении линезолида наблюдалось внезапно возникающее снижение чувствительности

возбудителей к препарату. Сообщалось о резистентности энтерококков, *Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков к линезолиду. Она обычно была ассоциирована с более длительными курсами терапии и наличием протезных материалов или недренированных абсцессов. При обнаружении резистентных к антибиотикам микроорганизмов в стационаре важно усилить меры инфекционного контроля.

Информация из клинических исследований

Исследования с участием пациентов детского возраста: В открытом исследовании эффективность линезолида (10 мг/кг каждые 8 ч) сравнивали с эффективностью ванкомицина (10–15 мг/кг каждые 6–24 ч) при лечении инфекций, обусловленных подозреваемыми или подтвержденными резистентными грамположительными патогенами (включая внутрибольничную пневмонию, осложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки, катетер-ассоциированную бактериемию, бактериемию неизвестного происхождения и другие инфекции), у детей с рождения и до 11 лет. Частоты клинического излечения в пригодной для клинической оценки популяции составляли 89,3 % (134/150) и 84,5 % (60/71) для линезолида и ванкомицина соответственно (95 % ДИ: –4,9, 14,6).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Линезолид быстро и в больших количествах всасывается после приема внутрь.

Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 2 часов после приема дозы препарата. Абсолютная биодоступность линезолида при приеме внутрь (пероральное применение и внутривенное введение в перекрестном исследовании) является полной (приблизительно 100 %). Пища незначительно влияет на всасывание, а всасывание при применении суспензии для приема внутрь такое же, как и при приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. $C_{\max}$ и средняя минимальная концентрация $C_{\min}$ (среднее и [SD]) линезолида в плазме крови в равновесном состоянии после в/в введения дважды в день в дозе 600 мг равнялись 15,1 [2,5] мг/л и 3,68 [2,68] мг/л соответственно.

Еще в одном исследовании после перорального приема дозы 600 мг два раза в сутки до достижения равновесного состояния определяли $C_{\max}$ и $C_{\min}$, и их значения составили 21,2 [5,8] мг/л и 6,15 [2,94] мг/л соответственно. Равновесная концентрация линезолида в крови достигалась на 2 день введения препарата.

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.

Концентрация линезолида определялась в различных жидкостях у ограниченного числа добровольцев в исследованиях после многократного приема препарата. Соотношение линезолида в слюне и поте относительно плазмы крови составляло 1,2 : 1,0 и 0,55 : 1,0 соответственно. Соотношение для жидкости эпителиальной выстилки и альвеолярных клеток легких составляло 4,5 : 1,0 и 0,15 : 1,0 для $C_{\max}$ при измерении в равновесном состоянии соответственно. В небольшом исследовании у пациентов с вентрикулоперитонеальными шунтами и преимущественно невоспаленными мозговыми оболочками соотношение линезолида в спинномозговой жидкости (СМЖ) и плазме крови при $C_{\max}$ составляло 0,7 : 1,0 после многократного приема линезолида.

Биотрансформация

Линезолид метаболизируется преимущественно путем окисления морфолинового кольца, что приводит в основном к образованию двух неактивных производных карбоновой кислоты с разомкнутым кольцом: метаболита аминоэтоксиуксусной кислоты (PNU-142300) и метаболита гидроксиэтилглицина (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-142586) является преобладающим метаболитом у человека, и полагают, что он образуется в результате неферментативного процесса. Метаболит аминоэтоксиуксусной кислоты (PNU-142300) менее распространенный. Описаны другие менее значимые неактивные метаболиты.

Элиминация

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

В неизменённом виде линезолид практически не выводится кишечником.

Период полувыведения линезолида в среднем составляет 5–7 ч.

Внепочечный клиренс составляет около 65 % клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида отмечается небольшая степень нелинейности клиренса. Это может объясняться снижением почечного и внепочечного клиренса при высокой дозе линезолида. Однако различия клиренса невелики и не влияют на кажущийся период полувыведения.

Почечная недостаточность

После однократного приёма 600 мг препарата пациентами с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация двух его основных метаболитов возрастала в 7–8 раз. Однако увеличения площади под кривой «концентрация – время» (AUC) исходного препарата не наблюдалось. Несмотря на то, что при гемодиализе выводилось некоторое количество основных метаболитов, их концентрация в плазме крови после приема 600 мг линезолида и проведения процедуры диализа у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью оставалась существенно выше концентрации в крови у пациентов с нормальной функцией почек, почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести.

У 24 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, 21 из которых был на регулярном гемодиализе, пиковые концентрации в плазме крови двух основных метаболитов после нескольких дней применения препарата были примерно в 10 раз выше, чем те, которые наблюдались у пациентов с нормальной функцией почек. На пиковые уровни линезолида в плазме крови влияние не оказывалось.

Клиническая значимость этих наблюдений не была установлена, так как в настоящее время доступны ограниченные данные по безопасности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлда – Пью) фармакокинетика линезолида и двух его основных метаболитов не изменяется.

Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда – Пью) не изучалась. Однако поскольку линезолид метаболизируется неферментным путем, то не ожидается значимого нарушения его метаболизма при печеночной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лица пожилого возраста

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

Пациенты женского пола

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

Дети

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

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

У новорожденных в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида быстро нарастает в течение первой недели жизни (из расчёта на кг массы тела). Таким образом, новорожденные, которые получали 10 мг/кг каждые 8 часов ежедневно, будут иметь наибольшую системную экспозицию в первый день после рождения. Однако избыточного накопления препарата в первую неделю жизни при такой схеме назначения всё равно не произойдёт в связи с быстрым увеличением клиренса.

У пациентов детского возраста с вентрикулоперитонеальными шунтами, которые получали линезолид в дозе 10 мг/кг, либо каждые 12 часов, либо каждые 8 часов, наблюдались переменные концентрации линезолида в спинномозговой жидкости (СМЖ) после его однократного или многократного введения. Терапевтические концентрации устойчиво не достигались и не поддерживались в СМЖ. Следовательно, применение линезолида для эмпирического лечения пациентов детского возраста с инфекциями центральной нервной системы не рекомендовано.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Линезолид снижал фертильность и репродуктивный потенциал у самцов крыс при уровнях экспозиции, приблизительно равных уровням у человека. У половозрелых животных эти эффекты были обратимы. Однако эти эффекты не подвергались обратному развитию у молодых животных, которые получали лечение линезолидом на протяжении практически всего периода полового созревания. Отмечались отклонения от нормы в морфологии сперматозоидов в яичке у взрослых самцов крыс, а также гипертрофия и гиперплазия эпителиальных клеток в придатке яичка. Оказалось, что линезолид оказывает влияние на созревание сперматозоидов крыс. Дополнительное применение тестостерона не оказывало никакого влияния на опосредованные линезолидом изменения репродуктивной функции.

Гипертрофия придатка яичка не наблюдалась у собак, которые получали лечение в течение 1 месяца, хотя изменения массы предстательной железы, яичек и придатков яичка были очевидны.

Исследования репродуктивной токсичности на мышах и крысах не дали никаких данных, свидетельствующих о тератогенном эффекте при уровнях экспозиции, которые были в 4 раза выше или эквивалентны уровням у человека, соответственно. Аналогичные концентрации линезолида оказывали токсическое действие на организм самок мышей и были связаны с повышенной частотой гибели эмбрионов, включая потерю всего помета, снижение массы тела плодов и усугубление обычной генетической предрасположенности к различным вариантам

строения грудины у одной линии мышей. У крыс незначительная токсичность для организма самок отмечалась при уровне экспозиции ниже уровня клинических экспозиций. Была отмечена легкая фетотоксичность, которая проявлялась снижением массы тела плодов, сниженной оссификацией сегментов грудины, сниженной выживаемостью потомства и легкими задержками в созревании. При спаривании это же потомство демонстрировало признаки обратимого и зависимо от дозы повышения частоты предимплантационных потерь с соответствующим снижением фертильности. У кроликов снижение массы тела плодов имело место только при наличии токсичности для организма самок (клинические признаки, снижение прибавки массы тела и потребления пищи), при низких уровнях экспозиции, которые были в 0,06 раза меньше ожидаемой экспозиции у человека на основании значений AUC. Известно, что некоторые виды чувствительны к эффектам антибиотиков.

Линезолид и его метаболиты выделяются в молоко лактирующих крыс, а наблюдаемые концентрации были выше, чем таковые в плазме крови самок.

Линезолид вызывал обратимую миелосупрессию у крыс и собак.

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. Чувствительная морфологическая оценка тканей, фиксированных перфузией, проводилась для того, чтобы исследовать признаки, свидетельствующие об дегенерации зрительного нерва. Минимальная или умеренная дегенерация зрительного нерва была очевидной у 2 из 3 самцов крыс после 6 месяцев получения линезолида, но прямая зависимость от препарата была неоднозначной в связи с острой природой данного изменения и его асимметричным распределением.

Наблюдаемая дегенерация зрительного нерва была микроскопически сопоставима со спонтанной односторонней дегенерацией зрительного нерва, о которой сообщалось у стареющих крыс и которая могла представлять собой усугубление общего фонового изменения.

Доклинические данные, полученные в стандартных исследованиях токсичности повторных доз и генотоксичности, не выявили никаких особых опасностей для человека за рамками тех, которые рассматривались в других разделах этой Общей характеристики лекарственного препарата. Исследования канцерогенности/онкогенности не проводили в связи с короткой продолжительностью применения препарата и отсутствием генотоксичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Декстрозы моногидрат

Натрия цитрата дигидрат

Лимонной кислоты моногидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В данный раствор не следует добавлять дополнительные компоненты. При назначении линезолида одновременно с другими лекарственными препаратами каждый препарат следует применять отдельно, в соответствии с инструкцией по применению. Аналогичным образом, если один и тот же внутривенный катетер используют для последовательной инфузии

различных препаратов, то перед введением линезолида и после него катетер следует промыть совместимым раствором для инфузий (см. раздел 6.6).

Линезолид для инъекций фармацевтически несовместим со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, пентамидина изетионат, эритромицина лактобионат, фенитоина натриевая соль, триметоприм + сульфаметоксазол.

Кроме того, он химически несовместим с цефтриаксоном натрия.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл, 100 мл, 150 мл, 200 мл, 250 мл, 300 мл, 400 мл в пластиковые флаконы с запаянной горловиной из полиэтилена низкой плотности, с защитным колпачком/крышкой из полиэтилена или полипропилена или без колпачка/крышки, со шкалой объемов на боковой поверхности или без неё, с кольцом-держателем на дне пластикового флакона или без него.

На каждый флакон наклеивают этикетку.

При необходимости по одному флакону помещают в запаянный пакет из Al/ПВХ. На пакет наклеивают этикетку.

По 1 флакону в пакете или без пакета помещают в индивидуальную картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Или

По 1, 10, 20, 36 или 50 флаконов в пакетах или без пакетов помещают в ящики из гофрированного картона с равным количеством листков-вкладышей (для стационаров).

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

Только для однократного применения. Удалите наружную упаковку, только если все готово к применению препарата, затем проверьте на наличие незначительных протечек путем сильного сжимания пакета. В случае протечек не используйте пакет, поскольку стерильность может быть нарушена. Необходимо выполнить визуальную проверку раствора перед применением, следует использовать только прозрачные растворы без механических включений. Запрещается последовательно соединять инфузионные пакеты и добавлять другие препараты к раствору для инфузий. Если необходимо вводить линезолид с другими препаратами, то все лекарственные средства следует назначать по отдельности, в соответствии с рекомендуемыми дозами и путями введения. Если один и тот же внутривенный катетер используют для последовательной инфузии различных препаратов, то перед введением линезолида и после него катетер следует промыть совместимым раствором для инфузий.

Совместимые растворы для инфузий: 5 % раствор декстрозы для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, раствор Рингера лактат для инъекций.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями. Не подсоединяйте повторно частично использованные пакеты.

После вскрытия: с микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод вскрытия предупреждает риск микробиологической контаминации, препарат следует использовать немедленно. Если он не был немедленно использован, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ПАО «Синтез»

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

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ПАО «Синтез»

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

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002066)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29.03.2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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