

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Линезолид, 2 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора для инфузий содержит действующее вещество – линезолид (III-форма) 2 мг.

1 бутылка объемом 100 мл содержит 200 мг линезолида.

1 бутылка объемом 200 мл содержит 400 мг линезолида.

1 бутылка объемом 300 мл содержит 600 мг линезолида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глюкоза, натрий.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор с pH от 4.0 до 5.5.

Теоретическая осмоляльность – 300 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Линезолид показан к применению у взрослых и детей с рождения для лечения:

- Нозокомиальной (госпитальной) пневмонии;
- Внебольничной пневмонии;

Линезолид показан пациентам для внебольничной и нозокомиальной (госпитальной) пневмонии, если известно или предполагается, что они вызваны чувствительными грамположительными микроорганизмами. При назначении линезолида должны быть приняты во внимание результаты микробиологических исследований и информация об устойчивости грамположительных микроорганизмов (см. раздел 5.1 для соответствующих микроорганизмов).

Линезолид не активен в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Если подтверждена или предполагается сопутствующая инфекция,

вызванная грамотрицательными бактериями, одновременно должна быть начата специфическая терапия против грамотрицательных микроорганизмов.

– Осложненных инфекций кожи и мягких тканей (см. раздел 4.4);

Линезолид показан пациентам для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей **только** в том случае, если при микробиологическом исследовании было установлено, что инфекция вызвана чувствительными грамположительными бактериями.

Линезолид не активен в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Поэтому при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с подтвержденной или предполагаемой сопутствующей инфекцией грамотрицательными микроорганизмами линезолид следует применять только при отсутствии альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.4). В этих случаях одновременно должно быть начато лечение против грамотрицательных микроорганизмов.

– Инфекций, вызванных резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecium*, в том числе сопровождающиеся бактериемией.

Терапию линезолидом следует начинать только в условиях стационара и после консультации с соответствующим специалистом, например, микробиологом или врачом-инфекционистом.

При назначении лекарственного препарата необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В качестве начальной терапии можно использовать Линезолид, раствор для инфузий, таблетки, покрытые оболочкой, или гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Пациенты, которые начинают лечение линезолидом в форме для парентерального введения, могут быть переведены на пероральный прием препарата при наличии клинических показаний. В таком случае коррекция дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при пероральном приеме составляет приблизительно 100%.

Рекомендуемая доза и продолжительность лечения для взрослых

Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Рекомендации по продолжительности терапии основаны на информации, полученной в клинических исследованиях. Для некоторых типов инфекции могут подходить более короткие схемы лечения, но они не были оценены в клинических исследованиях.

Максимальная продолжительность лечения составляет 28 дней. Безопасность и эффективность линезолида при применении в течение более 28 дней не установлены (см. раздел 4.4).

При инфекциях с сопутствующей бактериемией увеличение рекомендуемой дозы или продолжительности лечения не требуется.

Рекомендации по режиму дозирования раствора для инфузий и лекарственных форм для перорального применения сходные и представлены ниже:

Показания	Доза		продолжительность лечения
	Дети (до 12 лет)*	Взрослые и дети от 12 лет и старше	
Нозокомиальная (госпитальная) пневмония	10 мг/кг 3 раза в день (каждые 8 ч)	600 мг 2 раза в день (каждые 12 ч)	10-14 дней
Внебольничная пневмония			
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей			14-28 дней
Инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину штаммами <i>Enterococcus faecium</i> , в том числе сопровождающиеся бактериемией			

*Недоношенные новорожденные (гестационный возраст менее 34 недель) в возрасте до 7 дней имеют низкий системный клиренс линезолида и значения AUC выше, чем доношенные новорожденные и грудные дети. Начиная с 7 дня жизни, значение клиренса линезолида и показателя AUC у недоношенных новорожденных подобны значениям у доношенных новорожденных и грудных детей. Лечение недоношенных новорожденных на первой неделе жизни рекомендуется начинать с дозы 10 мг/кг каждые 12 часов. У новорожденных с недостаточным клиническим ответом можно рассмотреть возможность использования дозы 10 мг/кг каждые 8 часов. Начиная с 7 дня жизни, все новорожденные пациенты должны получать препарат в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)

Коррекция дозы не требуется. В связи с неизвестной клинической значимостью более высокой концентрации в крови (до 10 раз) двух основных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелым нарушением функции почек у этих пациентов препарат следует применять с особой осторожностью и только в случаях, когда ожидаемая польза от лечения будет выше потенциального риска.

Поскольку приблизительно 30% дозы линезолида выводится в течение 3 часов гемодиализа, у пациентов, получающих линезолид, препарат следует применять после процедуры диализа. Первичные метаболиты линезолида в некоторой степени выводятся при гемодиализе, но концентрации этих метаболитов все еще значительно выше после диализа, чем у пациентов с нормальной функцией почек или с легким или умеренным нарушением функции почек.

Поэтому у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на диализе, линезолид следует применять с особой осторожностью, и только в случаях, когда ожидаемая польза от лечения будет выше потенциального риска.

На сегодняшний день отсутствует опыт применения линезолида у пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) или альтернативных методах лечения почечной недостаточности (кроме гемодиализа).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется. Имеются только ограниченные клинические данные, поэтому у пациентов с нарушением функции печени линезолид рекомендуется применять только в случаях, когда ожидаемая польза от лечения будет выше потенциального риска (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Режим дозирования для детей указан в таблице выше в подразделе «Режим дозирования».

Способ применения

Внутривенно.

Рекомендуемую дозу линезолида следует вводить внутривенно 2 раза в день.

Раствор для инфузии следует вводить в течение 30-120 минут.

4.3. Противопоказания

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

Линезолид не следует применять одновременно с ингибиторами МАО (например, фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или в течение 2 недель после прекращения приема этих препаратов.

При отсутствии возможности тщательного наблюдения и контроля артериального давления, линезолид не следует применять у пациентов со следующими состояниями или принимающими следующие препараты:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды спутанности сознания;
- ингибиторы обратного захвата серотонина (см. раздел 4.4), трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов серотонина (триптаны), симпатомиметики прямого и непрямого действия (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессивные препараты (например, адреналин, норадреналин), допаминергические препараты (например, дофамин, добутамин), петидин или буспирон.

Данные исследований на животных показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, и, соответственно, во время лечения грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

У пациентов, получавших линезолид, сообщалось о развитии миелосупрессии (включая анемию, лейкопению, панцитопению и тромбоцитопению). В случаях с известным результатом после отмены линезолида нарушенные гематологические показатели возвращались к уровню, который наблюдался до начала лечения. Риск возникновения миелосупрессии может быть связан с продолжительностью лечения. Пациенты пожилого возраста, принимающие линезолид, могут подвергаться большему риску возникновения

патологических изменений со стороны крови, чем молодые пациенты. Гемоцитопения может чаще возникать у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, независимо от того, находятся они на диализе или нет, а также у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг показателей крови у пациентов с сопутствующей анемией, гранулоцитопенией или тромбоцитопенией; у пациентов, которые принимают препараты, способные снижать уровень гемоглобина или уменьшать количество клеток крови или отрицательно влиять на количество или функцию тромбоцитов; у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или с умеренным или тяжелым нарушением функции печени; у пациентов, получающих линезолид более 10-14 дней. Линезолид может быть назначен таким пациентам только в случае, если есть возможность тщательного мониторинга уровня гемоглобина, показателей крови и количества тромбоцитов.

Если во время терапии линезолидом наблюдается выраженная миелосупрессия, лечение следует прекратить, за исключением случаев, когда продолжение лечения является крайне необходимым. В этом случае следует проводить тщательный мониторинг показателей крови.

Кроме того, у пациентов, получающих линезолид, независимо от исходных показателей общего анализа крови, рекомендуется еженедельно проводить мониторинг показателей общего анализа крови (включая уровень гемоглобина, тромбоцитов, а также общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу).

В клинических исследованиях сообщалось о более высокой частоте развития серьезной анемии у пациентов, получавших линезолид дольше максимально рекомендованной продолжительности лечения в 28 дней. Эти пациенты чаще нуждались в гемотрансфузии. Во время постмаркетингового наблюдения также были зарегистрированы случаи анемии, требующей переливания крови, причем больше случаев возникало у пациентов, получавших терапию линезолидом более 28 дней.

В постмаркетинговый период также сообщалось о случаях развития сидеробластной анемии. В случаях, когда было известно время начала, большинство пациентов получали терапию линезолидом более 28 дней. Большинство пациентов полностью или частично выздоровели после прекращения применения линезолида с лечением или без лечения анемии.

Повышенный уровень смертности в клиническом исследовании у пациентов с грамположительными инфекциями, связанными с проведением катетеризации

В открытом исследовании с участием тяжелобольных пациентов с инфекциями, связанными с проведением катетеризации, наблюдался повышенный уровень смертности у пациентов, получавших линезолид, по сравнению с комбинацией ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин [78/363 (21,5%) против 58/363 (16,0%)]. Основным фактором, влияющим на уровень смертности, было наличие до начала лечения грамположительной инфекции. Показатели смертности были сходными у пациентов с инфекциями, вызванными исключительно грамположительными микроорганизмами (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,58-1,59), но у пациентов, получавших линезолид, показатели были значимо ($p=0,0162$) выше, если до начала лечения были идентифицированы любые другие возбудители или возбудители не были выявлены (ОШ 2,48; 95% ДИ: 1,38-4,46). Наибольший дисбаланс наблюдался во время лечения и в течение 7 дней после прекращения применения исследуемого препарата. В группе линезолида наблюдалось большее количество пациентов, у которых были выявлены грамотрицательные микроорганизмы, и умерли от инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями и полимикробной инфекции. Поэтому при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у пациентов с подтвержденной или предполагаемой сопутствующей инфекцией грамотрицательными микроорганизмами линезолид следует применять только при отсутствии

альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.1). В этих случаях одновременно должно быть начато лечение против грамотрицательных микроорганизмов.

Антибиотик-ассоциированная диарея и колит

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, возможно развитие антибиотик-ассоциированной диареи и антибиотик-ассоциированного колита, включая псевдомембранозный колит и диарею, связанную с *Clostridium difficile* (англ. *Clostridium difficile associated diarrhea, CDAD*). Тяжесть диареи может варьировать от легких форм до летального колита. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается серьезная диарея во время или после применения линезолида. Если подозревается или подтверждается антибиотик-ассоциированная диарея или антибиотик-ассоциированный колит, следует прекратить текущее лечение антибактериальными препаратами, включая линезолид, и немедленно начать проведение соответствующих терапевтических процедур. Препараты, ингибирующие перистальтику, в этой ситуации противопоказаны.

Лактоацидоз

При применении линезолида сообщалось о случаях развития лактоацидоза. Если у пациентов во время применения линезолида возникают признаки и симптомы метаболического ацидоза, включая рецидивирующую тошноту или рвоту, боль в животе, низкий уровень бикарбоната или гипервентиляцию, они должны немедленно получить медицинскую помощь. При развитии лактоацидоза следует оценить преимущества дальнейшего применения линезолида с потенциальными рисками.

Митохондриальная дисфункция

Линезолид ингибирует синтез митохондриального белка, в результате чего могут возникать нежелательные реакции, такие как лактоацидоз, анемия и нейропатия (оптическая и периферическая). Эти реакции чаще наблюдаются при использовании препарата дольше 28 дней.

Серотониновый синдром

Были получены спонтанные сообщения о развитии 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). Поэтому одновременное применение линезолида и серотонинергических препаратов противопоказано (см. раздел 4.3), за исключением случаев, когда применение линезолида и серотонинергических препаратов является необходимым. В этих случаях пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации. В случае возникновения указанных признаков и симптомов врач должен рассмотреть вопрос о необходимости прекращения применения одного из двух или обоих препаратов. При отмене сопутствующего серотонинергического препарата могут наблюдаться симптомы отмены.

Рабдомиолиз

При применении линезолида сообщалось о развитии рабдомиолиза, связанного с повышением уровня креатинкиназы. В некоторых случаях рабдомиолиз приводил к острому повреждению почек. Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития рабдомиолиза. При появлении признаков и симптомов рабдомиолиза следует прекратить применение линезолида и начать соответствующую терапию.

Гипонатриемия и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

У некоторых пациентов, получавших лечение линезолидом, наблюдались гипонатриемия и/или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH). Рекомендуются

регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке у пациентов с риском развития гипонатриемии, таких как пожилой возраст, прием препаратов, которые могут снижать уровень натрия в крови (например, тиазидные диуретики, такие как гидрохлоротиазид).

Периферическая и оптическая нейропатия

У пациентов, получавших линезолид, сообщалось о случаях развития периферической нейропатии, а также оптической нейропатии и неврита зрительного нерва, иногда с прогрессированием до потери зрения. Эти случаи в основном касались пациентов, которые получали препарат в течение периода, превышающего максимальный рекомендуемый срок лечения в 28 дней.

Пациентов следует информировать о необходимости незамедлительно сообщать о появлении нарушений зрения, таких как снижение остроты зрения, изменение восприятия цветов, нечеткость зрения или дефекты полей зрения. В таких случаях рекомендуется срочное офтальмологическое обследование. У пациентов, получающих линезолид в течение периода, превышающего максимальный рекомендуемый срок лечения в 28 дней, следует контролировать функцию зрения.

В случае развития периферической или оптической нейропатии следует оценить целесообразность дальнейшего применения линезолида и связанный с этим потенциальный риск.

Риск развития нейропатии при использовании линезолида может повышаться у пациентов, которые в настоящее время принимают или недавно принимали противотуберкулезные препараты.

Судороги

У пациентов, получавших линезолид, сообщалось о случаях развития судорог. В большинстве случаев у таких пациентов отмечались судороги в анамнезе или имелись факторы риска их развития. Рекомендуется узнать у пациента, были ли у него в анамнезе судороги.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО), однако в дозах, используемых для антибактериальной терапии, препарат не оказывает антидепрессивного эффекта. Имеются очень ограниченные данные исследований взаимодействия лекарственных препаратов и о безопасности линезолида при назначении у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или препаратами, которые могут ингибировать МАО. Поэтому в таких случаях применение линезолида не рекомендуется, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга состояния пациента (см. разделы 4.3 и 4.5).

Применение продуктов, богатых тирамином

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

Суперинфекция

В клинических исследованиях не оценивалось влияние терапии линезолидом на нормальную флору. Использование антибиотиков иногда может приводить к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Например, примерно у 3% пациентов, получавших рекомендуемые дозы линезолида, во время клинических исследований выявляли кандидоз, связанный с приемом лекарственных препаратов. Если во время терапии линезолидом развивается суперинфекция, необходимо принять соответствующие меры.

Особые группы пациентов

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек линезолид следует применять с особой осторожностью и только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.2 и 5.2).

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени линезолид следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.2 и 5.2).

Нарушение фертильности

Линезолид обратимо снижал фертильность и вызывал нарушение морфологии сперматозоидов у взрослых самцов крыс при уровнях воздействия, примерно равных таковым у человека; возможные эффекты линезолида на репродуктивную систему у мужчин неизвестны (см. раздел 5.3).

Клинические исследования

Безопасность и эффективность линезолида при применении в течение более 28 дней не установлены.

Контролируемые клинические исследования не включали пациентов с диабетическим поражением стопы, пролежнями или ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреной. Поэтому опыт использования линезолида при лечении этих состояний ограничен.

Вспомогательные вещества

Глюкоза

В 1 мл лекарственного препарата содержится 45,7 мг (13,71 г/300 мл) глюкозы.

Это следует учитывать пациентам с сахарным диабетом или другими состояниями, связанными с непереносимостью глюкозы.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 38 мг натрия на один флакон 100 мл, что эквивалентно 1,9 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Данный лекарственный препарат содержит 76 мг натрия на один флакон 200 мл, что эквивалентно 3,8 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Данный лекарственный препарат содержит 114 мг натрия на один флакон 300 мл, что эквивалентно 5,7 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Препарат Линезолид, раствор для инфузий, может быть дополнительно разведен с использованием натрийсодержащих растворов (см. разделы 4.2, 6.2 и 6.6), и это следует учитывать в отношении общего поступления натрия из всех источников, которые будут вводиться пациенту.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО). Имеется очень ограниченное количество данных исследований о взаимодействии лекарственных препаратов и о безопасности линезолида при назначении у пациентов, принимающих препараты, которые могут ингибировать МАО. Поэтому в таких случаях

применение линезолида не рекомендуется, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга состояния пациента (см. раздел 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 и псевдоэфедрина или фенилпропаноламина приводило к среднему повышению систолического артериального давления на 30-40 мм рт.ст. по сравнению с повышением на 11-15 мм рт.ст. при применении только линезолида, на 14-18 мм рт.ст. при применении только псевдоэфедрина или фенилпропаноламина и на 8-11 мм рт.ст. при применении плацебо. Подобных исследований у пациентов с артериальной гипертензией не проводилось. Для достижения желаемого ответа при одновременном применении с линезолидом рекомендуется тщательно титровать дозы препаратов с вазопрессивным действием, включая дофаминергические препараты.

Потенциальные взаимодействия с серотонинергическими препаратами

У здоровых добровольцев изучалось потенциальное взаимодействие между линезолидом и декстрометорфаном. Испытуемые принимали декстрометорфан (две дозы по 20 мг с интервалом в 4 часа) с линезолидом или без него. У здоровых добровольцев, получавших линезолид и декстрометорфан, не наблюдалось эффектов серотонинового синдрома (спутанность сознания, делирий, беспокойство, тремор, покраснение, повышенное потоотделение и гиперпирексия).

В пострегистрационном периоде было получено одно сообщение о случае появления эффектов, подобных серотониновому синдрому, у пациента, который получал линезолид и декстрометорфан. Симптомы разрешились после отмены обоих препаратов.

Во время клинического применения линезолида с серотонинергическими препаратами, включая антидепрессанты, такие как СИОЗС и опиоиды, были зарегистрированы случаи развития серотонинового синдрома. С учетом того, что одновременное применение этих препаратов противопоказано (см. раздел 4.3), ведение пациентов, для которых лечение линезолидом и серотонинергическими препаратами является необходимым, описано в разделе 4.4.

Применение с продуктами, богатыми тирамином

У пациентов, принимавших линезолид и менее 100 мг тирамина, не наблюдалось значительных прессорных эффектов. Это говорит о том, что необходимо только избегать приема чрезмерного количества пищи и напитков с высоким содержанием тирамина (например, зрелого сыра, экстрактов дрожжей, недистиллированных алкогольных напитков и продуктов, содержащих ферментированные соевые бобы, таких как соевый соус).

Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом P450

Линезолид не метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP) и не ингибирует любую из клинически значимых изоформ CYP человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Линезолид не индуцирует изоферменты P450 у крыс. Поэтому при применении линезолида не ожидается CYP 450-индуцированных взаимодействий.

Рифампицин

Влияние рифампицина на фармакокинетику линезолида изучалось в исследовании с участием 16 здоровых взрослых добровольцев мужского пола. Испытуемые принимали линезолид по 600 мг 2 раза в день в течение 2,5 дней с рифампицином в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 8 дней и без рифампицина. Одновременный прием рифампицина с линезолидом приводил к снижению показателей C_{max} и AUC линезолида в среднем на 21% [90% ДИ, 15-27] и на 32%

[90% ДИ, 27-37], соответственно. Механизм этого взаимодействия и его клиническое значение неизвестны.

Варфарин

При добавлении варфарина к терапии линезолидом в равновесном состоянии, наблюдалось 10% снижение среднего значения максимального МНО в сочетании с 5% снижением значения AUC МНО. Данных, полученных у пациентов, принимавших варфарин и линезолид, недостаточно для оценки клинического значения этих результатов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные об использовании линезолида у беременных женщин. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Существует потенциальный риск для человека.

Во время беременности линезолид следует применять только при явной необходимости, т.е. только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Данные исследований на животных показали, что линезолид и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, и, соответственно, во время лечения грудное вскармливание следует прекратить.

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

Пациентов следует предупредить о возможности возникновения головокружения или нарушений зрения (как описано в разделах 4.4 и 4.8) во время применения линезолида. При возникновении какого-либо из подобных симптомов пациенту рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ниже представлены данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных в клинических исследованиях, в которых приняли участие более 6000 взрослых пациентов, получавших рекомендуемые дозы линезолида в течение до 28 дней.

Наиболее часто наблюдалась диарея (8,9%), тошнота (6,9%), рвота (4,3%) и головная боль (4,2%).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые привели к прекращению лечения, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Около 3% пациентов прекратили лечение из-за возникновения нежелательной реакции.

Также включены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе постмаркетингового опыта применения.

Резюме нежелательных реакций

Во время лечения линезолидом наблюдались следующие нежелательные реакции. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко

($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто: кандидоз, кандидозный стоматит, вагинальный кандидоз, микозы.

Нечасто: антибиотик-ассоциированный колит, включая псевдомембранозный колит*, вагинит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения*, анемия*⁺.

Нечасто: панцитопения*, лейкопения*, нейтропения, эозинофилия.

Редко: сидеробластная анемия*.

Частота неизвестна: миелосупрессия*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: гипонатриемия.

Редко: лактоацидоз*.

Психические нарушения

Часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус), головокружение.

Нечасто: судороги*, периферическая нейропатия*, гипестезия, парестезия.

Частота неизвестна: серотониновый синдром**.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: оптическая нейропатия*, нечеткость зрения*.

Редко: дефекты полей зрения*.

Частота неизвестна: неврит зрительного нерва*, потеря зрения*, снижение остроты зрения*, изменение восприятия цветов*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: аритмия (тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипертензия.

Нечасто: транзиторная ишемическая атака, флебит, тромбофлебит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, рвота, локальная или общая боль в животе, запор, диспепсия.

Нечасто: панкреатит, гастрит, вздутие живота, сухость во рту, глоссит, жидкий стул, стоматит, изменение окраски языка.

Редко: поверхностное изменение цвета зубов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: изменение показателей функциональных печеночных проб; повышение активности АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы.

Нечасто: повышение уровня общего билирубина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, сыпь.

Нечасто: ангионевротический отек, крапивница, буллезный дерматит, дерматит, обильное потоотделение.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, васкулит, алоpecia.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Редко: рабдомиолиз*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: повышение уровня азота мочевины в крови.

Нечасто: почечная недостаточность, повышение уровня креатинина, полиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: вульвовагинальные нарушения.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: лихорадка, локальная боль.

Нечасто: озноб, усталость, боль в месте введения, сильная жажда.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности ЛДГ, креатинкиназы, липазы, амилазы или уровня глюкозы натощак, уменьшение уровня общего белка, альбумина, натрия или кальция, увеличение или снижение уровня калия или бикарбоната; повышение количества нейтрофилов или эозинофилов, снижение уровня гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов, увеличение или снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов.

Нечасто: повышение уровня натрия или кальция, снижение уровня глюкозы натощак, повышение или снижение уровня хлоридов; повышение количества ретикулоцитов, снижение количества нейтрофилов.

* См. раздел 4.4.

** См. разделы 4.3 и 4.5.

*В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид принимался в течение до 28 дней, у 2,0% пациентов отмечалась анемия. В программе лечения пациентов с опасными для жизни инфекциями и сопутствующими заболеваниями процент больных, у которых развилась анемия при применении линезолида в течение ≤ 28 дней, составил 2,5% (33/1326) по сравнению с 12,3% (53/430) при лечении продолжительностью > 28 дней. Доля случаев развития тяжелой анемии, связанной с применением препарата, и требующей переливания крови, составила 9% (3/33) у пациентов, получавших лечение в течение ≤ 28 дней, и 15% (8/53) у пациентов, получавших лечение продолжительностью > 28 дней.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д.13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

4.9. Передозировка

Специфический антидот неизвестен.

Случаев передозировки не зарегистрировано. Однако следующая информация может оказаться полезной:

В случае передозировки показано симптоматическое лечение с поддержкой уровня клубочковой фильтрации. Приблизительно 30% выводится в течение 3 часов гемодиализа. Нет данных о выведении линезолида с помощью перитонеального диализа или гемоперфузии. Два основных метаболита линезолида также в некоторой степени выводятся при гемодиализе.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие антибактериальные препараты. Прочие антибактериальные препараты.

Код АТХ: J01XX08.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Линезолид представляет собой синтетический антибактериальный препарат из группы оксазолидинонов. Препарат обладает активностью *in vitro* против аэробных грамположительных и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях с помощью уникального механизма действия. В частности, он связывается с сайтом на бактериальной рибосоме (23S субъединицы 50S) и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является необходимым компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Постантибиотический эффект (ПАЭ) линезолида *in vitro* для *Staphylococcus aureus* составлял приблизительно 2 часа. *In vivo* в исследованиях на животных моделях ПАЭ составлял 3.6 и 3.9 часа для *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соответственно. В исследованиях на животных ключевым фармакодинамическим показателем эффективности было время, в течение которого уровень линезолида в плазме превышал минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для микроорганизма.

Предельные значения

Предельные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) для стафилококков и энтерококков: чувствительный – ≤ 4 мг/л, устойчивый – > 4 мг/л. Для стрептококков (включая *S. pneumoniae*): чувствительный – ≤ 2 мг/л, устойчивый – > 4 мг/л.

Неспецифические (не связанные с видом) предельные значения МИК: чувствительный – ≤ 2 мг/л, устойчивый – > 4 мг/л. Неспецифические (не связанные с видом) предельные значения были определены в основном на основе фармакокинетических/ фармакодинамических данных и не зависят от значений МИК конкретных штаммов. Они могут использоваться только для организмов, для которых не были определены специфические предельные значения (а не для тех микроорганизмов, для которых не рекомендуется тестирование на чувствительность).

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности для отдельных штаммов может варьировать географически и с течением времени, поэтому желательно получать местную информацию о резистентности, особенно, при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к специалисту, особенно, если местная

распространенность резистентности для некоторых инфекций дает основания для сомнений в целесообразности применения лекарственного препарата.

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

* Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных штаммов по утвержденным клиническим показаниям

Несмотря на то, что *in vitro* показана некоторая эффективность линезолида в отношении *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, недостаточно данных для доказательства его клинической эффективности при этих инфекциях.

Резистентность

Перекрестная резистентность

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

Резистентность к линезолиду связана с точечными мутациями 23S рРНК.

Как и в случае других антибиотиков, при использовании препарата у пациентов с трудно поддающимися лечению инфекциями и/или в течение длительного периода времени, при использовании линезолида наблюдалось внезапное снижение чувствительности микроорганизмов к препарату. Резистентность к линезолиду была зарегистрирована у энтерококков, *Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков. Обычно это было связано с длительными курсами терапии и наличием протезных материалов или недренированных абсцессов. Если в стационаре выявляются устойчивые к антибиотикам микроорганизмы, следует уделять особое внимание инфекционному контролю.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования с участием детей:

В открытом исследовании изучали эффективность линезолида (10 мг/кг каждые 8 часов) в сравнении с ванкомицином (10-15 мг/кг каждые 6-24 часа) у детей от рождения до 11 лет при лечении инфекций, вызванных предполагаемыми или доказанными устойчивыми грамположительными микроорганизмами (включая внутрибольничную пневмонию, осложненные инфекции кожи и структур кожи, катетерную бактериемию, бактериемию неизвестного происхождения и другие инфекции). Показатели клинического излечения составили 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

После приема внутрь линезолид всасывается быстро и в значительной степени. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа после приема. Абсолютная биодоступность линезолида при приеме внутрь (изучена в перекрестном исследовании при применении препарата внутрь и внутривенном введении) составляет около 100%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание. Всасывание при применении суспензии для перорального приема аналогично всасыванию при применении таблеток, покрытых оболочкой.

Значения C_{max} и C_{min} линезолида в плазме при достижении равновесной концентрации после внутривенного введения в дозе 600 мг 2 раза в день составили $15,1 \pm 2,5$ мг/л и $3,68 \pm 2,68$ мг/л, соответственно.

В другом исследовании после перорального приема линезолида в дозе 600 мг 2 раза в день значения C_{max} и C_{min} линезолида в плазме при достижении равновесной концентрации составили $21,2 \pm 5,8$ мг/л и $6,15 \pm 2,94$ мг/л, соответственно. Достижение равновесной концентрации наблюдается на второй день приема.

Распределение

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

Концентрации линезолида в различных жидкостях организма определялись в исследованиях на добровольцах после многократного приема. Соотношение линезолида в слюне и поте по отношению к содержанию в плазме крови составило 1,2:1,0 и 0,55:1,0, соответственно. Соотношение для жидкости эпителиальной выстилки и альвеолярных клеток легких к содержанию в плазме по результатам измерения C_{max} при достижении равновесной концентрации составило 4,5:1,0 и 0,15:1,0, соответственно. В небольшом исследовании у пациентов с желудочково-перитонеальными шунтами и практически невоспаленными мозговыми оболочками после многократного введения линезолида соотношение концентрации линезолида в спинномозговой жидкости к содержанию в плазме при C_{max} составило 0,7:1,0.

Биотрансформация

Линезолид в основном метаболизируется путем окисления морфолинового кольца, в результате чего главным образом образуются два неактивных производных карбоновой кислоты с открытым кольцом: метаболит аминоксиксусной кислоты (PNU-142300) и метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтилглицина (PNU-

142586) является основным метаболитом у человека и, как предполагается, образуется в результате неферментативного процесса. Метаболит аминоктоксиуксусной кислоты (PNU-142300) образуется в меньшем количестве. Были описаны и другие второстепенные неактивные метаболиты.

Элиминация

У пациентов с нормальной функцией почек или с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени линезолид при равновесных концентрациях в основном выводится с мочой в виде PNU-142586 (40%), неизмененного препарата (30%) и PNU-142300 (10%). В фекалиях практически не обнаруживается неизмененный препарат, при этом с калом выводится PNU-142586 и PNU-142300 (6% и 3%, соответственно). Период полувыведения линезолида в среднем составляет около 5-7 часов.

Внепочечный клиренс составляет примерно 65% от общего клиренса линезолида. С увеличением дозы линезолида наблюдается небольшая степень нелинейности клиренса. По-видимому, это связано с более низким почечным и непочечным клиренсом при более высоких концентрациях линезолида. Однако различия в клиренсе небольшие и не отражаются на кажущемся периоде полувыведения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) после однократного применения в дозе 600 мг наблюдалось 7-8-кратное увеличение концентрации двух основных метаболитов линезолида в плазме. Однако при этом увеличения AUC неизмененного препарата не наблюдалось. Несмотря на частичное выведение основных метаболитов линезолида путем гемодиализа, уровни метаболитов в плазме после однократного применения в дозе 600 мг были все еще значительно выше после процедуры диализа, чем значения, которые наблюдались у пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой или умеренной степени.

У 24 пациентов с тяжелым нарушением функции почек, 21 из которых находился на регулярном гемодиализе, максимальные концентрации в плазме двух основных метаболитов после нескольких дней приема были примерно в 10 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. На максимальные концентрации линезолида в плазме это не оказывало влияния.

Клиническая значимость этих наблюдений не установлена (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ограниченные данные указывают на то, что у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени (класс А или В по Чайлд-Пью) фармакокинетика линезолида, PNU-142300 и PNU-142586 не изменяется. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью) не оценивалась. Однако, поскольку линезолид метаболизируется неферментативным путем, не ожидается, что нарушение функции печени может привести к существенному изменению метаболизма препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика линезолида существенно не изменяется у пациентов пожилого возраста в возрасте 65 лет и старше.

Пол

У женщин объем распределения линезолида несколько ниже, чем у мужчин, а средний клиренс снижен примерно на 20% при расчете на массу тела. Концентрации в плазме у

женщин выше, и это частично можно объяснить различиями в массе тела. Однако, поскольку средний период полувыведения линезолида у мужчин и женщин существенно не отличается, не ожидается, что концентрация в плазме у женщин существенно превысит концентрацию, которая хорошо переносится, следовательно, коррекция дозы не требуется.

Дети

Фармакокинетические исследования показывают, что после однократного и многократного применения у детей (от 1 недели до 12 лет) клиренс линезолида (в пересчете на кг массы тела) был выше у детей, чем у взрослых, но снижался с возрастом. У детей в возрасте от 1 недели до 12 лет введение препарата в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов в день приводило к концентрации, приблизительно сходной с той, которая достигалась у взрослых при приеме линезолида в дозе 600 мг 2 раза в день.

У новорожденных в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида (в пересчете на кг массы тела) быстро увеличивается в первую неделю жизни. Поэтому наибольшее системное воздействие будут иметь новорожденные в первый день после родов (которым будут вводить 10 мг/кг каждые 8 часов в день). Однако чрезмерного накопления при таком режиме дозирования в течение первой недели жизни не ожидается, поскольку за этот период клиренс быстро увеличивается.

У подростков (12-17 лет) фармакокинетика линезолида была аналогичной взрослым после приема дозы 600 мг. Следовательно, у подростков, которым вводили 600 мг каждые 12 часов в день, будет отмечаться такая же концентрация, как и у взрослых, получающих такую же дозу.

У детей с желудочково-перитонеальными шунтами, которым вводили линезолид в дозе 10 мг/кг каждые 12 или 8 часов, наблюдались различные концентрации линезолида в спинномозговой жидкости после однократного или многократного введения линезолида. Терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости не всегда достигались или поддерживались. Поэтому использование линезолида для эмпирического лечения детей с инфекциями центральной нервной системы не рекомендуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Линезолид снижал фертильность и репродуктивную способность у самцов крыс при введении в дозах, примерно сходных с дозами для человека. У половозрелых животных эти эффекты были обратимыми. Однако эти эффекты были необратимыми у неполовозрелых животных, получавших линезолид в течение почти всего периода полового созревания. Были обнаружены аномальная морфология сперматозоидов в яичках у взрослых самцов крыс, а также гипертрофия эпителиальных клеток и гиперплазия эпидидимиса. Линезолид, по-видимому, влиял на созревание сперматозоидов у крыс. Введение тестостерона не оказывало влияния на эффекты линезолида на фертильность. У собак, которым вводили препарат в течение 1 месяца, не наблюдалось гипертрофии придатка яичка, хотя были выражены изменения массы простаты, яичек и придатка яичка.

Исследования репродуктивной токсичности у мышей и крыс не выявили доказательств тератогенного эффекта при введении в дозах, в 4 раза выше или сходных с дозами для человека. Те же дозы линезолида вызывали материнскую токсичность у мышей и были связаны с повышенной эмбриональной смертностью, включая потерю всего помета, снижение массы тела плода и повышение генетической предрасположенности к развитию аномалий грудины у штаммов мышей. У крыс была отмечена небольшая материнская токсичность при дозах ниже клинических. Была отмечена небольшая эмбриотоксичность, проявляющаяся в снижении массы тела плода, снижении оксификации сегментов грудины, снижении выживаемости детенышей и умеренной задержке развития. При спаривании у этих детенышей отмечалось проходящее дозозависимое увеличение доимплантационной гибели с

соответствующим снижением фертильности. У кроликов снижение массы тела и плодородия происходило только при наличии материнской токсичности (клинические признаки прибавки массы тела и потребления пищи) при низких дозах, составляющих 0,06 АУС от дозы для применения у человека. Считается, что кролики чувствительны к воздействию антибиотиков.

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

Линезолид вызывал обратимую миелосупрессию у крыс и собак.

У крыс, которым вводили линезолид перорально в дозе 80 мг/кг/день в течение 6 месяцев, наблюдалась необратимая аксональная дегенерация седалищных нервов минимальной или легкой степени выраженности; минимальная дегенерация седалищного нерва также наблюдалась у 1 самца при этом уровне дозы (по данным промежуточной аутопсии через 3 месяца). Для исследования признаков дегенерации зрительного нерва была проведена чувствительная морфологическая оценка перфузионно-фиксированных тканей. У 2 из 3 крыс-самцов после 6 месяцев перорального введения линезолида наблюдалась дегенерация зрительного нерва минимальной и легкой степени, но причинно-следственная связь с приемом линезолида была неоднозначной из-за внезапного характера развития и асимметричного распределения. Наблюдаемая дегенерация зрительного нерва была микроскопически сопоставима со спонтанной односторонней дегенерацией зрительного нерва, зарегистрированной у стареющих крыс, что может быть обострением обычных возрастных изменений.

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях хронической токсичности и генотоксичности, не выявили особой опасности для человека, помимо тех данных, которые представлены в других разделах. Исследования канцерогенности/онкогенности не проводились ввиду короткой продолжительности введения и отсутствия данных о генотоксичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глюкоза безводная.

Натрия цитрат.

Лимонная кислота безводная.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В этот раствор нельзя добавлять какие-либо другие вещества. Если линезолид назначается одновременно с другими лекарственными препаратами, каждый препарат следует вводить отдельно в соответствии с инструкцией по применению. Аналогичным образом, если одна и та же система для внутривенного введения должна использоваться для последовательных инфузий нескольких препаратов, система должна быть промыта до и после введения линезолида совместимым инфузионным раствором (см. раздел 6.6).

Известно, что раствор линезолида для инфузий физически несовместим со следующими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, диазепам, пентамидина изетионат, эритромицина лактобионат, фенитоин натрия и сульфаметоксазол/триметоприм. Кроме того, раствор линезолида химически несовместим с цефтриаксоном натрия.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор не допускается хранить и следует использовать немедленно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить бутылку во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 100 мл, 200 мл или 300 мл в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов из стекла марки МТО, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми.

На каждую бутылку наклеивают этикетку самоклеющуюся.

Каждую бутылку вместе с листком-вкладышем помещают в индивидуальную пачку из картона.

Для поставки в стационары: 56 бутылок по 100 мл, 40 бутылок по 200 мл или 24 бутылки по 300 мл вместе с соответствующим количеством листков-вкладышей в ящики из гофрированного картона.

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

Только для однократного использования. Раствор следует визуально осмотреть перед использованием, и следует использовать только прозрачные растворы без частиц.

Любой неиспользованный раствор или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор линезолида для инфузий совместим со следующими растворами: 5% раствор глюкозы, 0.9% раствор натрия хлорида, лактатный раствор Рингера для инъекций.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.



8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

10/2025

Общая характеристика лекарственного препарата Линезолид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте экспертной организации: <https://rceth.by>.