

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Линезолит, 2 мг/мл, инфузияға арналған ерітінді

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Линезолит

2.2 Сапалық және сандық құрамы

300 мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат – 600 мг линезолит,

қосымша заттар: препараттың әрбір мл құрамында 50,24 мг (15,072 г/300 мл) декстроза моногидраты, 0,38 мг (114 мг/300 мл) натрий бар.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузияға арналған ерітінді

Мөлдір түссіз ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- линезолитке сезімтал анаэробты және аэробты грамаң микроорганизмдерден туындаған (бактериемиямен қатар жүретін инфекцияларды қоса) инфекциялық-қабыну ауруларын емдеу үшін:

- бактериемиямен қатар жүретін жағдайларды немесе *Staphylococcus aureus* қоса (тек метициллин-сезімтал штаммдар), *Streptococcus pneumoniae*-ден туындаған (полирезистентті штаммдарды қоса) ауруханадан тыс пневмонияда

- *Staphylococcus aureus*-тен (метициллин-сезімтал және метициллин-төзімді штаммдарды қоса) немесе *Streptococcus pneumoniae*-ден туындаған (полирезистентті штаммдарды қоса) ауруханалық пневмонияда

- диабеттік табан синдромы кезіндегі, остеомиелитпен қатар жүрмейтін, *Staphylococcus aureus*-тен (метициллин-сезімтал және метициллин-төзімді штаммдарды қоса), *Streptococcus pyogenes* немесе *Streptococcus agalactiae*-ден туындаған инфекцияларды қоса, тері мен жұмсақ тіндердің асқынбаған және асқынған инфекцияларында

- *Enterococcus faecium*-ден туындаған, соның ішінде бактериемиямен қатар жүретін ванкомицинге төзімді инфекцияларда.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Емдеуді линезолиттің инфузиялық ерітіндісінен немесе қабықшамен қапталған таблеткалардан бастауға болады.

Емнің басында препараты в/і тағайындаған пациенттерді кейіннен ішке қабылдау үшін кез келген дәрілік түрге ауыстыруға болады. Бұл жағдайда дозаны таңдау қажет емес, өйткені ішке қабылдаған кезде биожетімділік шамамен 100% құрайды.

Ересектерге арналған ұсынылатын доза және емдеу ұзақтығы:

Дозалау режимі мен емдеу ұзақтығы қоздырғышқа, инфекцияның орналасуы мен ауырлығына, сондай-ақ клиникалық тиімділігіне байланысты. Емдеу ұзақтығы бойынша келесі ұсынымдар клиникалық сынақтарда қолданылатын ұсынымдарға сәйкес келеді. Инфекцияның кейбір түрлері үшін қысқа емдеу режимі қолданылуы мүмкін, бірақ олар клиникалық зерттеулерде бағаланбаған. Емдеудің максималды ұзақтығы 28 күн құрайды. 28 күннен астам уақыт бойы қолданылатын линезолиттің қауіпсіздігі мен тиімділігі жеткіліксіз зерттелген (4.4-бөлімді қараңыз). Ілеспе бактериемиясы бар инфекциялар кезінде ұсынылған дозаны немесе емдеу ұзақтығын арттыру талап етілмейді.

Инфузиялық ерітінді мен таблеткаларды мөлшерлеу бойынша ұсыныстар бірдей және келесідей:

Инфекциялар	Дозалау	Емдеу ұзақтығы
Госпитальдік пневмония	Тәулігіне екі рет 600 мг	10-14 күн ішінде
Ауруханадан тыс пневмония		
Тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары	Тәулігіне екі рет 600 мг	

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балалар мен жасөспірімдердегі (<18 жас) линеволидтің қауіпсіздігі мен тиімділігі жеткіліксіз зерттелген. Қол жетімді деректер 4.8, 5.1 және 5.2 бөлімдерінде сипатталған, бірақ дозалау бойынша ұсыныстар берілмейді.

Егде жастағы пациенттер

Дозаны түзету қажет емес.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Дозаны түзету қажет емес. Алайда, тек шектеулі клиникалық тәжірибе бар және мұндай пациенттерге линеволидті күтілетін пайда теориялық қауіптен асқан кезде ғана қолдану ұсынылады (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз). Инфузиялық ерітіндіні 30-дан 120 минутқа дейін енгізу керек

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Дозаны түзету қажет емес (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі <30 мл / мин):

Дозаны түзету қажет емес. Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде линеволидтің екі негізгі метаболиттерінің неғұрлым жоғары экспозициясының (10 есеге дейін) клиникалық мәні белгісіз болғандықтан, линеволидті осы пациенттерде ерекше сақтықпен және күтілетін емдік пайдасы теориялық пайдадан асқан кезде ғана қолдану керек.

Линеволид дозасының шамамен 30%-ы гемодиализдің 3 сағат ішінде шығарылады. Сондықтан, осындай ем қабылдайтын пациенттерге диализден кейін линеволид тағайындау керек. Линеволидтің бастапқы метаболиттері гемодиализ кезінде белгілі бір дәрежеде алып тасталады, бірақ бұл метаболиттердің концентрациясы диализден кейін бүйрек функциясы қалыпты немесе бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерге қарағанда әлі де жоғары.

Линеволидті бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар диализді пациенттерде және күтілетін пайда теориялық қауіптен асқан кезде ғана аса сақтықпен қолдану керек. Қазіргі уақытта үздіксіз амбулаториялық перитонеальді диализ (CAPD) немесе бүйрек жеткіліксіздігі (гемодиализден басқа) бойынша басқа ем алатын пациенттерге линеволидті қолдану тәжірибесі жоқ.

Қолдану тәсілі

Линозид вена ішіне тамшылатып қолданылады. Препараттың венаішілік инфузиясы 30-120 минут ішінде жүргізіледі. Инфузияға арналған ерітіндіге басқа препараттарды қосуға тыйым салынады. Егер Линозид препаратының инфузиясы басқа дәрілік заттармен бір мезгілде тағайындалса, онда әр препарат ұсынылған дозалау режимі мен енгізу тәсіліне сәйкес бөлек-бөлек енгізілуі тиіс.

Линозид фармацевтикалық тұрғыдан келесі препараттармен үйлесімсіз: амфотерицин В, хлорпромазин гидрохлориді, диазепам, пентамидин изотионаты, фенитоин натрий, эритромицин лактобионаты, триметопримсульфаметоксазол, цефтриаксон.

Инфузияға арналған ерітінділермен үйлесімді: 5% декстроза ерітіндісі, 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісі, инъекцияға арналған Рингер лактат ерітіндісі.

Препараттың дозасын инфекцияның орналасу мен ағымының ауырлығына, сондай-ақ микроорганизмдердің сезімталдығына, пациенттің жалпы жағдайына байланысты жекелей таңдайды.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа (заттарға) немесе 6.1-бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- препарат моноаминоксидаза А немесе В тежегіштерімен бір мезгілде және қабылдағаннан кейін екі апта бойы (фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) қолданылмауы тиі

- емшек емізу кезеңі

Егер пациентті мұқият бақылау және артериялық қысымды мониторингтеу мүмкін болмаса, Линозидті келесі қатарлас клиникалық жағдайлары бар пациенттерге немесе бір мезгілде мынадай дәрілік препараттармен тағайындауға болмайды:

* бақыланбайтын артериялық гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярлық депрессия, шизоаффективтік бұзылыс, қатты бас айналуы және сананың шатасуы.

• келесі дәрілік препараттардың кез келгенімен бір мезгілде қабылдаған кезде: серотонинді кері қармау тежегіштері (4.4-бөлімді қараңыз), үшциклдық антидепрессанттар, серотониннің 5-НТ1-рецепторларының агонистері (трипандар), симпатомиметиктер (адренергиялық бронходилататорларды қоса, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессорлар (эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергиялық қосылыстар (допамин, добутамин), петидин немесе буспирон.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолданған кездегі қажетті сақтандыру шаралары

Миелосупрессия

Линезолидті қабылдайтын кейбір пациенттерде миелосупрессияның (анемияны, лейкопенияны, панцитопенияны және тромбоцитопенияны қоса алғанда) туындағаны туралы хабарланды. Линезолидті тоқтатқаннан кейін белгілі нәтиже болған жағдайларда қанның өзгерген параметрлерінің көрсеткіштері емдеу басталғанға дейін байқалған мәндерге қайтарылды. Осы әсерлердің қауіптері, шамасы, емдеу ұзақтығымен байланысты. Егде жастағы пациенттерде линезолидті қолдану жасырақ адамдармен салыстырғанда қанның патологиялық өзгерістерінің пайда болу қаупінің жоғары болуымен қатар жүруі мүмкін. Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде (олар диализ процедурасынан өтетініне қарамастан) тромбоцитопенияның даму жиілігінің жоғарылауы мүмкін. Осылайша, мұндай науқастарда қан формуласын мұқият бақылау қажет: анемиясы, гранулоцитопениясы немесе тромбоцитопениясы бар пациенттер; гемоглобин деңгейін төмендетуге, қанның нысанды элементтерінің санын азайтуға немесе тромбоциттердің санына немесе функционалдық белсенділігіне теріс әсер етуге қабілетті ілеспе препараттар алатын пациенттер; бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр түрімен ауыратын пациенттер; линезолидпен емдеу курсы 10-14 күннен асатын пациенттер. Мұндай науқастарды емдеу үшін линезолидті гемоглобин деңгейін, лейкоциттер санын және тромбоциттер санын мұқият бақылаумен бірге қолданған жөн.

Егер линезолидпен емдеу кезінде елеулі миелосупрессия дамыса, емді тоқтату қажет. Емдеуді жалғастыру өте қажет деп танылған жағдайлар ерекше жағдай болып табылады. Мұндай жағдайларда жалпы қан талдауының көрсеткіштеріне мұқият мониторинг жүргізу және емдеудің тиісті стратегияларын енгізу қажет.

Бұдан басқа, қан талдауының бастапқы көрсеткіштеріне қарамастан, линезолидпен емделетін пациенттерде апта сайын жалпы қан талдауының көрсеткіштеріне (гемоглобин деңгейін, тромбоциттер санын, лейкоциттердің жалпы санын және жайылған лейкоциттік формуланы айқындауды қоса алғанда) мониторинг жүргізу ұсынылады. 28 күн ішінде линезолид алған пациенттер тобында препаратты көп рет

қолданатын зерттеулерде (емдеудің ең жоғары ұсынылған ұзақтығы) ауыр анемияның туындау жиілігінің жоғарылауы байқалды. Мұндай науқастар қан құюды жиі қажет етті. Қан құю қажеттілігі бар анемия жағдайлары туралы маркетингтен кейінгі кезеңде де хабарланды. Мұндай анемия линезолитті >28 күн ішінде қабылдаған пациенттерде жиі кездеседі. Сондай-ақ, маркетингтен кейінгі кезеңде сидеробласты анемия жағдайлары туралы хабарланды. Емдеудің басталу уақыты белгілі болған жағдайлардың ішінде пациенттердің көпшілігі >28 күн ішінде линезолит алды. Линезолитті тоқтатқаннан кейін пациенттердің көпшілігі анемияны емдеу нәтижесінде немесе тіпті емделусіз толық немесе ішінара қалпына келді.

Катетерлерді пайдаланумен байланысты және грамоң қоздырғыштар тугызған қан ағымы инфекциялары бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеудегі өлім-жітімнің сәйкессіздігі.

Катетерлерді пайдаланудан туындаған ауыр тамырішілік инфекциялары бар пациенттердің қатысуымен ашық зерттеу барысында ванкомицин/диклоксацилин/оксациллинмен емдеу топтарымен салыстырғанда (58/363 (16,0%) қарсы 78/363 (21,5%) линезолит қолданған пациенттер тобында өлім-жітімнің өсуі байқалды. Өлім-жітім жиілігіне әсер етудің негізгі факторы бастапқы деңгейдегі грам-оң инфекция жағдайы болды. Тек қана грамоң организмдерден туындаған инфекциялары бар пациенттердегі өлім-жітім жиілігі салыстырмалы болды (сәйкессіздік коэффициенті 0,96, 95% сенімділік аралығы 0,58–1,59), бірақ линезолитпен емдеу тобында қандай да бір басқа қоздырғышы бар немесе бастапқы деңгейде қоздырғыштары жоқ пациенттерде өлім-жітім жиілігі едәуір жоғары болды ($p = 0,0162$) (сәйкессіздік коэффициенті 2,48, 95% сенімділік аралығы 1,38–4,46). Ең үлкен сәйкессіздік емдеу кезінде және зерттелетін препаратты тоқтатқан сәттен бастап 7 күн ішінде байқалды. Зерттеу барысында линезолитпен емдеу тобында зерттеу барысында грамтеріс инфекциялар дамыған адамдар, сондай-ақ грамтеріс қоздырғыштар мен полимикробтық инфекциялардан туындаған инфекциялардан қайтыс болған пациенттер саны көп болды. Осылайша, грамтеріс қоздырғыштармен астасқан инфекция анықталған немесе күдікті пациенттерде терінің және жұмсақ тіндердің асқынған инфекцияларында линезолитті емдеудің басқа нұсқалары болмаған кезде ғана қолдану керек (4.1-бөлімін қараңыз). Мұндай жағдайларда грам-теріс инфекцияны қатар емдеуді бастау керек.

Антибиотиктерді қолданумен байланысты диарея және колит.

Линезолитті қоса алғанда, барлық дерлік антибиотиктерді қолданғанда антибиотиктерді қолданумен байланысты диарея мен колиттің, жалған жарғақшалы колит және *Clostridium difficile* байланысты диареяның туындағаны туралы хабарланды, олардың көріністерінің ауырлығы орташа диареядан өліммен аяқталған колитке дейін ауытқуы мүмкін. Осылайша, бұл диагнозды линезолитті қолдану кезінде немесе одан кейін диарея дамыған науқастарда ескеру қажет. Антибиотиктерді қолданумен байланысты диареяға немесе колитке күдік болғанда немесе осы диагнозды растағанда бактерияға қарсы препараттармен (линезолитті қоса) ағымдағы емдеуді тоқтатып, тиісті емдік іс-шараларды дереу бастау қажет. Мұндай жағдайларда перистальтиканы басатын препараттарды қолдануға болмайды.

Лактоацидоз.

Линезолитті қолданған кезде лактоацидоздың дамуы туралы хабарланды. Линезолитті қолданған кезде қайталанатын жүрек айнуын немесе құсуды, іштің ауыруын, бикарбонаттардың төмен деңгейін немесе гипервентиляцияны қоса алғанда, метаболизмдық ацидоздың симптомдары мен көріністері пайда болатын пациенттер дереу медициналық көмекке жүгінуі тиіс. Сүт қышқылы ацидозы дамыған жағдайда линезолитпен әрі қарай емдеудің пайдасы мен ықтимал қауіптерін өлшеу қажет.

Митохондрияның дисфункциясы.

Линезолит ақуыздардың митохондриялық синтезін басады. Осы депрессияның нәтижесінде лактоацидоз, анемия және нейропатия (шеткері және көру жүйкесі) сияқты

жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін. Бұл құбылыстар препаратты >28 күн бойы қолданғанда жиі кездеседі.

Серотонин синдромы.

Линезолидті және серотонинергиялық препараттарды бір мезгілде қолданумен байланысты серотонин синдромының дамуы туралы кенеттен хабарламалар келіп түсті, соның ішінде серотонинді кері қармаудың селективті тежегіштері (ССРИК) сияқты антидепрессанттарды қоса. Осылайша, линезолидті және серотонинергиялық препараттарды бір мезгілде қолдануға болмайды (4.3-бөлімін қараңыз), линезолидті де, онымен бірге серотонинергиялық препараттарды да қолдану өте маңызды болған жағдайларды қоспағанда. Мұндай жағдайларда пациент серотонин синдромының симптомдарын, мысалы, когнитивті функцияның бұзылуы, гиперпирексия, гиперрефлексия және қозғалыс үйлесімділігінің бұзылуы сияқты белгілерді анықтау үшін мұқият бақылауда болуы керек. Мұндай симптомдар пайда болған жағдайда дәрігер қандай да бір препаратты тоқтату мүмкіндігін қарастыруы тиіс. Серотонинергиялық препаратты тоқтатқаннан кейін тоқтату симптомдары пайда болуы мүмкін.

Шеткері нейропатия және көру жүйкесінің нейропатиясы.

Шеткері нейропатияның, сондай-ақ көру жүйкесінің нейропатиясының дамуы туралы хабарланды, ол кейде линезолидпен ем қабылдаған пациенттерде көру қабілетінің жоғалуына дейін үдеді. Мұндай хабарламалар, ең алдымен, >28 күн ішінде ем қабылдаған пациенттерге қатысты болды. Барлық пациенттерге көру қабілетінің бұзылуының белгілері туралы, мысалы, көру өткірлігінің өзгеруі, түс ажыратудың өзгеруі, бұлыңғыр көру немесе көру аймағының бір бөлігінің жоғалуы туралы хабарлау қажет. Мұндай жағдайларда, қажеттілігі болса, офтальмологқа жіберіп шұғыл тексеру жүргізу ұсынылады. Егер пациент линезолидті ұсынылған 28 күннен ұзақ қабылдаса, көру қабілетін үнемі бақылау керек. Шеткері нейропатия немесе көру жүйкесінің нейропатиясы дамыған жағдайда линезолидпен әрі қарай емдеудің пайдасын және ықтимал қауіптерді өлшеу қажет. Туберкулез кезінде емдеу үшін бактерияға қарсы препараттармен ем алатын немесе жақында қабылдаған пациенттерде линезолидті қолданғанда нейропатияның даму қаупінің өсуі мүмкін.

Құрысулар.

Линезолидпен ем қабылдаған пациенттерде құрысулар жағдайлары туралы хабарланды. Көп жағдайда олар анамнездегі құрысулар сияқты қауіп факторы туралы хабарлады. Пациенттер бұрын құрысулар болған жағдайда дәрігерге хабарлауы керек. *МАО тежегіштері.*

Линезолид қайтымды әсер ететін МАО селективті емес тежегіші болып табылады. Алайда, бактерияға қарсы ем үшін қолданылатын дозаларда ол бәсеңдететін әсер көрсетпейді. Дәрілік препараттардың өзара әрекеттесуін зерттеу және линезолидтің қауіпсіздігін зерттеу барысында негізгі аурулары бар және/немесе МАО-ның бәсеңдеуі салдарынан белгілі бір қауіптер туындайтын препараттармен қатарлас емделген пациенттерде линезолидті қолдану туралы деректердің өте шектеулі саны алынды. Сондықтан, егер пациенттің жағдайын мұқият бақылау және бақылау мүмкін болмаса, мұндай жағдайларда линезолидті қолдану ұсынылмайды (4.3 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

Тираминмен қаныққан өнімдермен бірге қолдану

Пациенттерге тираминмен байытылған өнімдердің көп мөлшерін тұтынудан аулақ болу ұсынылады (4.5-бөлімін қараңыз).

Асқын инфекция.

Клиникалық сынақтар кезінде линезолидтің қалыпты микрофлораға әсері зерттелді. Антибиотиктерді қолдану кейде сезімтал емес микроорганизмдердің шамадан тыс өсуіне әкелуі мүмкін. Мысалы, ұсынылған дозаларда линезолид қабылдаған пациенттердің $\approx 3\%$ -ында клиникалық зерттеулер барысында препаратты қолданумен

байланысты кандидоздың пайда болуы байқалды. Емдеу кезінде асқын инфекция пайда болған жағдайда тиісті шаралар қабылдау керек.

Пациенттердің ерекше топтары.

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу үшін линезолидті сақтықпен және күтілетін пайда қауіптен асатын жағдайларда ғана қолданған жөн (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу үшін линезолидті күтілетін пайда қауіптен асатын жағдайларда ғана қолдану ұсынылады (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Фертильді функцияның бұзылуы.

Линезолид фертильділікті кері төмендетеді және адам үшін күтілгенге ұқсас деңгейге ұшыраған кезде еркек егеуқұйрықтарының сперматозоидтарының аномальді морфологиясын тудырды. Линезолидтің ерлердің ұрпақ өрбіту функциясына әсер ету мүмкіндігі туралы белгісіз (5.3-бөлімін қараңыз).

Клиникалық зерттеулер.

Линезолидтің қауіпсіздігі мен тиімділігі >28 күн ішінде қолданғанда жеткілікті зерттелмеген. Бақыланатын клиникалық сынақтарға табанның диабеттік зақымдануы, ойылулары немесе ишемиялық зақымданулары, ауыр күйіктері немесе гангрена бар пациенттер қатысқан жоқ. Тиісінше, мұндай жағдайларды емдеу үшін линезолидті қолдану тәжірибесі шектеулі.

Қосымша заттар.

Линозид препаратының әрбір мл құрамында 50,24 мг (15,072 г/300 мл) декстроза моногидраты бар. Мұны қант диабеті немесе глюкозаға төзімділіктің бұзылуымен сипатталатын басқа жағдайлар бар пациенттерде ескеру қажет. Сондай-ақ, Линозидтің әр мл құрамында 0,38 мг (114 мг/300 мл) натрий бар. Бұған натрий мөлшері бақыланатын диетадағы пациенттерде назар аудару қажет.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

MAO тежегіштері.

Линезолид - қайтымды әсер ететін селективті емес MAO тежегіштері. Дәрілік препараттардың өзара әрекеттесуін зерттеулерде және линезолидтің қауіпсіздігін зерттеулерде MAO-ның бәсеңдеуі салдарынан белгілі бір қауіп тудыратын препараттармен ем алатын пациенттерде линезолидті қолдану туралы деректердің өте шектеулі саны алынды. Сондықтан, егер пациенттің жағдайын мұқият бақылау және бақылау мүмкін болмаса, мұндай жағдайларда линезолидті қолдану ұсынылмайды (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Қан қысымының жоғарылауына әкелетін ықтимал өзара әрекеттесулер.

Қалыпты қан қысымы бар сау еріктілерде линезолид жалған эфедрин мен фенилпропаноламид гидрохлоридінен туындаған қан қысымының жоғарылауын арттырады. Линезолид пен жалған эфедринді немесе фенилпропаноламид гидрохлоридін біріктіріп енгізу систолалық АҚ-ның орта есеппен 30-40 мм с.б. өсуіне әкеледі. 11-15 мм с.б. өсіммен салыстырғанда тек линезолидтің әсерінен, 14-18 мм с. б. тек жалған эфедрин немесе фенилпропаноламиннің әсерінен және 8-11 мм с.б. - плацебо қолданған кезде. Артериялық гипертензиясы бар пациенттердің қатысуымен ұқсас зерттеулер жүргізілген жоқ. Линезолидті осы препараттармен біріктірген кезде қажетті нәтиже алу үшін вазопрессорлық әсерін көрсететін препараттардың, оның ішінде дофаминергиялық препараттардың дозаларын мұқият таңдау ұсынылады.

Ықтимал серотонинергиялық өзара әрекеттесу.

Дені сау еріктілердің қатысуымен зерттеу барысында дәрілік препараттардың ықтимал өзара әрекеттесуі зерттелді. Қатысушылар линезолидпен біріктіріп немесе онсыз декстрометорфан (4 сағат аралықпен 20 мг 2 доза) алды. Линезолид пен декстрометорфан

қабылдаған сау еріктілерде серотонин синдромының көріністері байқалмады (сананың шатасуы, сандырақ, мазасыздық, тремор, беттің патологиялық қызаруы, қатты терлеу, гиперпирексия). Маркетингтен кейінгі пайдалану тәжірибесі: линезолид пен декстрометорфан қабылдаған пациентте серотонин синдромының көріністеріне ұқсас көріністердің пайда болуы туралы 1 хабарлама алынды; бұл көріністер препараттардың екеуін де тоқтатқаннан кейін жоғалып кетті. Линезолид пен серотонинергиялық препараттарды, соның ішінде антидепрессанттарды (ССРИҚ сияқты) клиникалық қолдану кезінде серотонин синдромының даму жағдайлары сипатталған. Осылайша, линезолид пен серотонинергиялық құралдарды қолдануға болмайды (4.3-бөлімін қараңыз). Линезолидпен де, серотонинергиялық дәрілермен де емдеуді қажет ететін пациенттерді жүргізу 4.4-бөлімде сипатталған.

Тираминмен қаныққан өнімдермен бірге қолдану.

<100 мг мөлшерінде линезолид пен тирамин алған пациенттерде елеулі вазопрессорлық әсер байқалмады. Бұл тираминнің көп мөлшері бар тағамдар мен сусындарды (атап айтқанда, піскен ірімшіктер, ашытқы экстракттері, тазартылмаған алкогольді ішімдіктер және соя соусы сияқты соя бұршағынан ашытылған соя өнімдері) артық тұтырудан аулақ болу қажеттілігін көрсетеді.

P450 цитохромы арқылы метаболизденетін препараттар.

Линезолид P450 (CYP 450) цитохромының индукторы болып табылмайды. Сонымен қатар, линезолид адамда клиникалық маңызды CYP изоформаларының белсенділігін тежемейді (мысалы 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Сондықтан линезолидтің осы негізгі ферменттермен метаболизденетін басқа дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсері күтілмейді.

Рифампицин.

Рифампициннің линезолидтің фармакокинетикасына әсері он алты сау ер еріктілерде зерттелді, олар күніне екі рет 600 мг линезолидті 2,5 күн ішінде рифампицинмен 600 мг күніне бір рет 8 күн бойы және онсыз алды. Рифампин мен линезолидті бір мезгілде қолдану линезолидтің C_{max}-ін 21% - ға [90% ДИ, 15, 27] төмендетуге және линезолидтің AUC-ін 32% - ға [90% ДИ, 27, 37] төмендетуге әкелді. Осы өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы анықталған жоқ. Осы өзара әрекеттесудің механизмі толық зерттелмеген және бауыр ферменттерінің индукциясымен байланысты болуы мүмкін.

Варфарин

Варфаринмен тұрақты күйдегі қосымша ем кезінде линезолид орташа ең жоғары ХҚҚ 10%-ға төмендеуі және ХҚҚ AUC 5%-ға төмендеуі байқалды. Варфарин мен линезолид қабылдаған пациенттер туралы деректер осы нәтижелердің ықтимал клиникалық маңыздылығын бағалау үшін жеткіліксіз.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде Линозид препаратын қолдануға қатысты тиісті деректер жоқ. Жануарларды зерттеу нәтижелері ұрпақ өрбіту уыттылықтың болуын көрсетті. Адам үшін ықтимал қауіп бар. Линозидті жүктілік кезінде тек анасы үшін болжалды пайдасы шарана үшін ықтимал қауіптен асып түсетін жағдайларда ғана қолдануға болады.

Емшек емізу

Жануарларды зерттеу нәтижелері линезолид пен оның метаболиттері емшек сүтіне ене алатындығын көрсетті. Препаратпен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

Фертильділік

Жануарларды зерттеуде линезолид фертильділіктің төмендеуіне әкелді (5.5 бөлімін қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуі

Емдеу кезеңінде автокөлік жүргізгенде немесе жоғары зейін шоғырландыру мен психомоторлық реакциялардың жылдамдығын қажет ететін басқа қауіптілігі зор қызмет түрлерімен шұғылданғанда сақтық таныту қажет.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Линезолид емімен себеп-салдарлық байланысы бар жағымсыз реакциялар туралы деректер 28 күн ішінде дәрілік затты ұсынылған дозаларда қабылдаған 2000-нан астам пациент қатысқан клиникалық зерттеулер жүргізу барысында алынды.

Диарея (8,4%), бас ауруы (6,5%), жүрек айнуы (6,3%) және құсу (4,0%) сияқты жағымсыз реакциялар жиі байқалды.

Жағымсыз реакциялардың дамуы салдарынан линезолидпен емдеуді жиі тоқтату бас ауруымен, диареямен, жүрек айнуымен және құсумен байланысты болды; пациенттердің шамамен 3%-ы жағымсыз реакциялардың дамуы себебінен емдеуді тоқтатты.

Маркетингтен кейінгі кезеңде қосымша жағымсыз реакциялар тіркелді, олардың пайда болу жиілігін қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес, сондықтан олар «жиілігі белгісіз» санатына жатқызылды.

Линезолидті қолдану кезінде байқалған жағымсыз реакциялар MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық сыныптарға сәйкес төменде келтірілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері былайша анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

Жұқпалы және паразиттік аурулар: жиі - кандидоз, ауыз қуысының кандидозы, қынаптың кандидозы, зең инфекциялары; жиі емес - вагинит; сирек - антибиотикпен байланысты колит, оның ішінде псевдомембранозды колит*.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: жиі-анемия*#; жиі емес - лейкопения*, нейтропения, тромбоцитопения*, эозинофилия; сирек - панцитопения*; жиілігі белгісіз - миелосупрессия*, сидеробластты анемия*.

Иммундық жүйе тарапынан: жиілігі белгісіз - анафилаксия.

Зат алмасу және тамақтану тарапынан: жиі емес - гипонатриемия; жиілігі белгісіз - лактоацидоз*.

Психиканың бұзылулары: жиі-ұйқысыздық.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - ас ауыруы, дәмнің бұрмалануы (ауыздағы металл дәмі), бас айналу; жиі емес - құрысулар*, гипестезия, парестезия; жиілігі белгісіз - серотонин синдромы[^], шеткергі нейропатия*.

Көру мүшесі тарапынан: жиі емес - көру айқындығының бұзылуы*; сирек - көру өрісінің ақаулары*; жиілігі белгісіз - оптикалық нейропатия*, көру жүйкесінің невриті*, көру қабілетінің жоғалуы*, көру өткірлігінің өзгеруі*, түс ажыратудың өзгеруі*.

Есту мүшелері тарапынан және лабиринтті бұзылулар: сирек - құлақтағы шуыл.

Жүрек тарапынан: жиі емес - аритмия (тахикардия).

Тамырлар тарапынан: жиі-артериялық гипертензия; жиі емес-транзиторлы ишемиялық шабуылдар, флебит, тромбофлебит.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі - диарея, жүрек айну, құсу, іштің локализацияланған немесе таралған ауыруы, іш қату, диспепсия; жиі емес - панкреатит, гастрит, іштің кебуі, ауыздың құрғауы, глоссит, сұйық нәжіс, стоматит, тілдің түсінің өзгеруі және бұзылуы; сирек - тістердің түсінің беттік өзгеруі.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан: жиі - бауырдың функционалдық көрсеткіштері тарапынан бұзылулар; қандағы аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза немесе сілтілі фосфатаза деңгейінің жоғарылауы; жиі емес - қандағы жалпы билирубин деңгейінің жоғарылауы.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі - қышыну, бөртпе; жиі емес - есекжем, дерматит, қатты терлеу; жиілігі белгісіз - Стивенс-Джонсон синдромы және уытты

эпидермальді некролиз, ангионевроздық ісіну, алопеция сияқты терінің буллездік зақымдануы.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: жиі - қан мочевинасының азот деңгейінің жоғарылауы; жиі емес - бүйрек жеткіліксіздігі, қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, полиурия.

Жыныс мүшелері мен сүт безі тарапынан: жиі емес - вульвовагинальды бұзылулар.

Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар: жиі - дене температурасының жоғарылауы, локализацияланған ауырсыну; жиі емес - қалтырау, әлсіздік, инъекция орнындағы ауырсыну, айқын шөлдеу.

Зертханалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелеріне әсері: жиі - қандағы лактатдегидрогеназа, креатинкиназа, липаза, амилаза және постпрандиальді глюкоза деңгейінің жоғарылауы, қандағы жалпы ақуыз, альбумин, натрий немесе кальций деңгейінің төмендеуі, қандағы бикарбонаттар немесе калий деңгейінің жоғарылауы немесе төмендеуі, қандағы нейтрофилдер немесе эозинофилдер санының жоғарылауы, гемоглобин, гематокрит немесе эритроциттер санының төмендеуі, тромбоциттер немесе лейкоциттер санының жоғарылауы немесе төмендеуі; сирек - қандағы натрий немесе кальций деңгейінің жоғарылауы, қандағы қандағы хлоридтер деңгейінің жоғарылауы немесе төмендеуі; қандағы ретикулоциттер санының жоғарылауы, қандағы нейтрофилдер санының төмендеуі.

* 4.4 бөлімін қараңыз.

^ 4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз.

Төмендегіні қараңыз

Линезолидті қолданғанда сирек, іштің локализацияланған ауыруы, транзиторлы ишемиялық шабуылдар және артериялық гипертензия сияқты жағымсыз реакциялар ауыр ағымға ие болды.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде линезолидпен емдеу ұзақтығы 28 күн және одан аз болған пациенттердің 2% -ында анемия байқалды. Қайырымдылық қолдау көмегімен жүргізілетін клиникалық зерттеулерде өмірге қауіп төндіретін инфекциялармен және қатар жүретін аурулармен ауыратын пациенттерде 28 күн бойы линезолидпен емдеу кезінде анемия 2,5% жағдайда (33/1326), ал 28 күннен астам емдеу кезінде - 12,3% жағдайда (53/430) дамыды. Линезолидпен емдеу аясында дамыған ауыр анемиясы бар пациенттерде қан құю процедурасы емдеу ұзақтығы 28 күн және одан аз болған кезде 9% жағдайда (3/33) және емдеу ұзақтығы 28 күннен астам болған кезде 15% жағдайда (8/53) жүргізілді.

Балалар

500-ден астам бала (туғаннан бастап 17 жасқа дейінгі) қатысқан клиникалық зерттеулерде алынған линезолидті қолдану қауіпсіздігі туралы деректер балалардағы дәрілік заттың қауіпсіздік бейіні ересектердегіден өзгеше емес екенін көрсетеді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП "пайда-қауіп" арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

сондай-ақ

«РИН Фарм» ЖШС, Алматы қ., Сүйінбай даңғ., 222 б

Ұялы тел: +7 701 786 33 98, (24-сағаттық қол жетімділік).

pvpharma@worldmedicine.kz

4.9 Артық дозалануы

Спецификалық антидоты белгісіз.

Линезолидтің артық дозалану жағдайлары туралы хабарланған жоқ.

Қажет болған жағдайда демеуші ем, оның ішінде шумақтық сүзілу жылдамдығын тиісті деңгейде ұстап тұруды қамтамасыз ететін ем жүргізген жөн. Енгізілген линезолид дозасының шамамен 30% гемодиализдің үш сағаттық сеансы ішінде организмнен шығарылады; перитонеальді диализ немесе гемоперфузия жүргізу кезінде дәрілік затты организмнен шығару туралы деректер жоқ. Гемодиализ арқылы организмнен белгілі бір дәрежеде линезолидтің екі негізгі метаболиті шығарылады.

Линезолидті тәулігіне 3000 мг/кг дозада енгізген егеуқұйрықтарда белсенділіктің төмендеуі және атаксия сияқты уыттылық белгілері байқалды; линезолидті тәулігіне 2000 мг/кг дозада енгізген иттерде уыттылық белгілері құсу мен тремор қамтыды.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі пайдалануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Бактерияға қарсы басқа препараттар. Бактерияға қарсы басқа да препараттар. Линезолид. АТХ коды: J01XX08.

Жалпы қасиеттері

Линезолид микробқа қарсы препараттар - оксазолидинондар жаңа класына жататын синтетикалық бактерияға қарсы құрал болып табылады. *In vitro* линезолид аэробты грамаң бактериялар мен анаэробты микроорганизмдерге қатысты белсенді. Ол бактериялардың ақуыз синтезін селективті тежейтін ерекше әсер ету механизміне ие. Бактериалды рибосоманың белгілі бір учаскесімен байланысуына байланысты (50S суббірліктің 23S учаскесі), линезолид трансляция процесінің маңызды құрамдас бөлігі болып табылатын функциональді 70S-қоздырғыш кешенінің пайда болуына жол бермейді.

In vitro линезолидтің антибиотиктен кейінгі әсерінің (АКӘ) ұзақтығы *Staphylococcus aureus* қатысты шамамен 2 сағат құрады. *In vivo* жануарлар модельдерінде *Staphylococcus aureus* және *Streptococcus pneumoniae* қатысты линезолидтің АКӘ ұзақтығы тиісінше 3,6 және 3,9 сағатты құрады. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде дәрілік заттың тиімділігіне байланысты негізгі фармакодинамикалық параметр қан плазмасындағы линезолидтің концентрациясы инфекция қоздырғышы үшін ең аз тежейтін концентрациядан (АТК) асатын уақыт болды.

Шекті шоғырлану

Линезолидке сезімтал және төзімді стафилококктар мен энтерококктар үшін АТК микробқа қарсы препараттарға сезімталдықты анықтау жөніндегі Еуропалық комитеттің (EUCAST) деректеріне сәйкес ≤ 4 мг/л және > 4 мг/л құрайды. *Streptococcus pneumoniae* қоса алғанда, сезімтал және төзімді стрептококктарға арналған АТК тиісінше ≤ 2 мг / л және > 4 мг / л құрайды.

Сезімтал және резистентті микроорганизмдер үшін АТК мәндері олардың түріне қарамастан тиісінше ≤ 2 мг/л және > 4 мг/л құрайды, бұл мәндер негізінен фармакокинетикалық және фармакодинамикалық параметрлер арасындағы өзара байланыс туралы деректер негізінде алынған және олар микроорганизмдердің нақты түрі үшін АТК-ға тәуелді емес. Бұл көрсеткіштер микроорганизм үшін ерекше шекті шоғырлану анықталмаған жағдайларда ғана пайдалануға арналған; олар сезімталдықты зерттеу ұсынылмаған микроорганизмдер түрлерінде пайдалануға арналмаған.

Микроорганизмдердің сезімталдығы

Бактериялардың жекелеген түрлерінде жүре пайда болған төзімділіктің таралуы географиялық аймаққа байланысты және уақыт өте келе өзгеруі мүмкін. Осыған байланысты белгілі бір уақыт кезеңінде, әсіресе ауыр инфекцияларды тиісті емдеу үшін белгілі бір аймақтағы микроорганизмдердің төзімділігі туралы ақпарат болуы керек.

Дәрілік затты қолданудың тиімділігі географиялық аймақтағы бактериялардың резистентті штаммдары туралы ақпаратты ескере отырып, ең болмағанда жұқпалардың кейбір түрлерінде күмән тудыратын жағдайларда тиісті маманнан кеңес алу керек.

Линезолидке сезімтал микроорганизмдер

- грам-оң аэробтар: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus**, коагулаза-теріс стафилококктар, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, *C тобындағы стрептококктар*, *G тобындағы стрептококктар*;

- грам-оң анаэробтар: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.*

Линезолидке төзімді микроорганизмдер

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*

* Дәрілік заттың клиникалық тиімділігі белгіленген клиникалық көрсеткіштер кезінде сезімтал изоляттарға қатысты көрсетілді.

In vitro Линезолид *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* және *Mycoplasma pneumoniae* қатысты біршама белсенділікке ие, бұл ретте оның клиникалық тиімділігі туралы деректердің жеткілікті саны жоқ.

Микроорганизмдердің төзімділігі

Айқаспалы төзімділік

Линезолидтің әсер ету механизмі басқа кластағы микробқа қарсы препараттардың әсер ету механизмдерінен ерекшеленеді. Клиникалық изоляттарды (метициллинге төзімді стафилококктарды, ванкомицинге төзімді энтерококктарды және пенициллинге және эритромицинге төзімді стрептококктарды қоса алғанда) пайдалана отырып *in vitro* зерттеулерде линезолид, әдетте, микробқа қарсы препараттардың бір немесе одан да көп кластарына төзімді микроорганизмдерге қатысты белсенділікке ие болды.

Линезолидке төзімділік 23s рибосомалық рибонуклеин қышқылындағы (23s рРНҚ) нүктелік мутациямен байланысты.

Басқа антибиотиктер жағдайындағыдай, емдеу қиын жұқпалары бар пациенттерде және/немесе ұзақ уақыт аралығында дәрілік затты пайдалану кезінде линезолидке сезімталдықтың едәуір төмендеуі байқалады. Линезолидке төзімділік энтерококктарда, *Staphylococcus aureus* және коагулаза теріс стафилококктарда байқалды; әдетте, бұл ұзақ терапия курстарымен және протездік материалдардың немесе оқытылмаған абсцесстердің болуымен байланысты болды. Стационарда антибиотиктерге төзімді микроорганизмдер анықталған жағдайда инфекциялық бақылау жүргізу қажет.

Балалардағы клиникалық зерттеулердің деректері

Линезолидтің (әрбір 8 сағат сайын 10 мг/кг) және ванкомициннің (әрбір 6-24 сағат сайын 10-15 мг/кг) тиімділігін ашық салыстырмалы зерттеуде болжамды немесе дәлелденген резистенттілігі бар грам-оң микроорганизмдерден (ауруханаішілік пневмонияны, терінің және тері қосалқыларының асқынған инфекцияларын, катетермен астасқан бактериемияны, белгісіз шығу тегі бактериемиясын және басқа да инфекцияларды қоса алғанда) туындаған инфекцияларды емдеуде, туғаннан бастап 11 жасқа дейінгі балаларда клиникалық сауығу жиілігінің көрсеткіштері 89,3%-ды құрады. (134/150) және тиісінше 84,5% (60/71) (95% сенімділік аралығы: -4,9, 14,6).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Линезид негізінен метаболизм процесінде белсенді емес туындыларға айналатын биологиялық белсенді (s)-линезолидтен тұрады.

Сіңуі

Пероральді қабылдағаннан кейін линезолид тез және едәуір дәрежеде асқазан-ішек жолында сіңеді, *Stax* 2 сағат ішінде жетеді. Ауызша қабылдаған кезде линезолидтің абсолютті биожетімділігі шамамен 100% құрайды (препарат пероральді және вена ішіне енгізілген қиылысты зерттеулерге сәйкес). Тамақ дәрілік заттың сіңуіне елеулі әсер

етпейді, суспензия түрінде және үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар түрінде ішу арқылы қабылдаған кезде линезолидтің сіңу процестері бір-біріне ұқсас.

Линезолидті тәулігіне 2 рет 600 мг дозада вена ішіне енгізген кезде C_{max} және C_{min} тепе-теңдік күйінде тиісінше 15,1 мг/л (стандартты ауытқу 2,5 мг/л) және 3,68 мг/л (стандартты ауытқу 2,68 мг/л) құрады.

Басқа зерттеуде линезолидті тәулігіне 2 рет 600 мг дозада ауызша қолданғанда C_{max} және C_{min} тепе-теңдік күйіне жеткенге дейін тиісінше 21,2 мг/л (стандартты ауытқу 5,8 мг/л) және 6,15 мг/л (стандартты ауытқу 2,94 мг/л) құрады. Дәрілік затты қабылдаудың екінші күнінде тепе-теңдік жағдайы байқалды.

Таралуы

Дені сау ересек еріктілерде линезолидтің тепе-теңдік күйдегі таралу көлемі орта есеппен 40-50 л құрайды, бұл организмдегі судың жалпы мөлшеріне сәйкес келеді. Препараттың қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесі шамамен 31% құрайды және оның қан плазмасындағы концентрациясына байланысты емес.

Ерікті зерттеулерде (субъектілердің шектеулі саны) дәрілік затты бірнеше рет қолданғаннан кейін әртүрлі сұйықтықтардағы линезолидтің концентрациясы анықталды. Сілекей мен тердегі линезолид концентрациясының қан плазмасындағы концентрацияға қатынасы сәйкесінше 1,2:1,0 және 0,55:1,0 болды. Тыныс алу жолдарының беткі сұйықтығындағы және өкпенің альвеолярлы жасушаларында линезолид концентрациясының тепе-теңдік күйіндегі қан плазмасындағы C_{max}-қа қатынасы сәйкесінше 4,5:1,0 және 0,15:1,0 болды. Вентрикуло-перитонеальді шунттары бар және іс жүзінде қабынбаған менингездері бар субъектілерде бірнеше рет қолданғаннан кейін жұлын сұйықтығындағы линезолид концентрациясының қан плазмасындағы C_{max}-қа қатынасы 0,7:1,0 болды.

Метаболизмі

Линезолидтің метаболизмі негізінен морфолин сақинасының тотығуынан тұрады; биотрансформация нәтижесінде ашық сақиналы карбон қышқылының екі белсенді емес туындысы пайда болады: аминоэтоксидің сірке қышқылы (PNU-142300) және гидроксидің глицин (PNU-142586). Гидроксидің глицин (PNU-142586) - бұл ферментативті емес метаболизм нәтижесінде пайда болатын адамның негізгі метаболиті, аминоэтоксидің сірке қышқылы (PNU-142300) аз мөлшерде түзіледі. Линезолидтің басқа да қосалқы белсенді емес метаболиттері табылды.

Шығарылуы

Бүйрек функциясы қалыпты немесе ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде линезолид тепе-тең жағдайда негізінен несеппен PNU-142586 (40%) түрінде, өзгермеген түрде (30%) және PNU-142300 (10%) түрінде шығарылады. Линезолид өзгермеген түрде асқазан-ішек жолы арқылы іс жүзінде шығарылмайды; бұл ретте асқазан-ішек жолы арқылы тиісінше PNU-142586 және PNU-142300 түріндегі дәрілік заттың енгізілген дозасының шамамен 6% және 3% шығарылады. Линезолидтің жартылай шығарылу кезеңі орта есеппен 5-7 сағатты құрайды.

Линезолидтің бүйректен тыс клиренсі жалпы клиренстің шамамен 65%-ын құрайды. Дәрілік затты жоғары дозаларда пайдаланған кезде клиренстің шамалы бейсызықтығы байқалады, бұл қан плазмасында неғұрлым жоғары концентрацияға жеткен кезде линезолидтің бүйрек және бүйректен тыс клиренсінің төмендеуімен байланысты. Жоғарыда көрсетілген клиренс өзгерістері елеусіз болып табылады және линезолидтің жартылай шығарылу кезеңіне әсер етпейді.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин клиренсі 30 мл/мин кем) 600 мг дозада линезолидті бір рет қабылдағаннан кейін оның қан плазмасындағы екі

негізгі метаболитінің концентрациясы 7-8 есе артты, бұл ретте линезолид үшін AUC мәні ұлғаймады.

Линезолидтің негізгі метаболиттері белгілі бір дәрежеде гемодиализ арқылы организмнен шығарылады, дегенмен дәрілік затты 600 мг дозада бір рет қолданған кезде олардың қан плазмасындағы концентрациясы диализ рәсімін жүргізгеннен кейін бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде немесе ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде айтарлықтай асып түсті.

Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар 24 пациентте (21 пациент тұрақты гемодиализде болған) линезолидтің негізгі метаболиттерінің C_{max} мәні дәрілік затты бірнеше күн қолданғаннан кейін бүйрек функциясы қалыпты пациенттерге қарағанда шамамен 10 есе жоғары болды; линезолидтің C_{max} мәні бұл ретте өзгерген жоқ. Жоғарыда аталған өзгерістердің клиникалық маңыздылығы анықталған жоқ, өйткені қазіргі уақытта қауіпсіздік туралы деректер шектеулі (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Жеңіл және орташа ауырлық дәрежесіндегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде линезолид, PNU-142300 және PNU-142586 фармакокинетикасы (бала ішу шкаласы бойынша А және В кластары) өзгермейтіні туралы шектеулі деректер бар. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С сыныбы) дәрілік заттың фармакокинетикалық параметрлері зерттелмеген. Линезолид метаболизмінің негізі ферментативті емес процесс екенін ескере отырып, бауыр функциясының бұзылуы дәрілік зат метаболизміне елеулі әсер етпейді деп болжауға болады (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Балалар (18 жасқа толмаған)

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде линезолидті қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер шектеулі, сондықтан дәрілік затты пациенттердің осы санатында қолдану ұсынылмайды (4.2-бөлімді қараңыз). Линезолидті қауіпсіз және тиімді пайдалану жөніндегі ұсынымдар кейінгі тиісті зерттеулер жүргізілгеннен кейін ғана берілуі мүмкін.

Фармакокинетикалық зерттеулердің нәтижелері балаларда (1 аптадан 12 жасқа дейінгі) линезолид клиренсі (дене салмағының кг-на есептеу) бір рет және бірнеше рет қолданғанда ересектерге қарағанда жоғары, бұл ретте ол жасына қарай азаятынын көрсетеді.

Линезолидті әрбір 8 сағат сайын 10 мг/кг дозада қолданған кезде 1 аптадан 12 жасқа дейінгі балаларда оның қан плазмасындағы концентрациясы тәулігіне 2 рет 600 мг дозада пайдаланған кезде ересектердегі концентрациямен салыстыруға болатын. Жаңа туған нәрестелерде линезолидтің жүйелі клиренсі (дене салмағының кг-на есептеу) өмірдің бірінші аптасында тез артады. Сондықтан тәулігіне әрбір 8 сағат сайын 10 мг/кг дозада линезолидпен ем алатын жаңа туған нәрестелерде дәрілік заттың қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы туғаннан кейінгі бірінші күні байқалатын болады. Алайда, өмірдің бірінші аптасында денеде линезолидтің айтарлықтай жинақталуы күтілмейді, өйткені осы уақыт аралығында клиренс тез артады.

Жасөспірімдерде (12 жастан 17-ге дейін) линезолидтің фармакокинетикалық параметрлері дәрілік затты 600 мг дозада қолданғанда ересектердікіне ұқсас болды. Осылайша, әрбір 12 сағат сайын 600 мг дозада линезолид алатын жасөспірімдерде сол дозада линезолид алатын ересектердегідей қан плазмасындағы дәрілік заттың концентрациясы байқалатын болады.

Вентрикуло-перитонеальді шунттары бар балаларда әрбір 8 немесе 12 сағат сайын 10 мг/кг дозада бір рет немесе бірнеше рет енгізгеннен кейін жұлын сұйықтығындағы линезолидтің вариабельді концентрациясы байқалды, бұл ретте жұлын сұйықтығындағы емдік концентрацияның тұрақты деңгейіне қол жеткізу немесе қолдау

мүмкін болмады. Сондықтан балаларда орталық жүйке жүйесінің инфекциясын эмпирикалық емдеу ретінде линезолидті қолдану ұсынылмайды.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде (65 және одан жоғары) линезолидтің фармакокинетикасы айтарлықтай өзгермейді.

Әйел жынысты пациенттер

Әйелдерде линезолидтің таралу көлемі ерлерге қарағанда біршама аз, ал клиренс орта есеппен 20%-ға төмен (дене салмағының кг-на есептеу). Әйелдерде қан плазмасындағы препараттың концентрациясы жоғары, бұл ішінара дене салмағының айырмашылығына байланысты болуы мүмкін. Ерлер мен әйелдерде линезолидтің орташа жартылай шығарылу кезеңдері айтарлықтай ерекшеленбейді, сондықтан әйелдерде қан плазмасындағы дәрілік заттың концентрациясы жақсы төзімді екені белгілі концентрациядан айтарлықтай аспайды деп болжанады. Әйелдерде линезолид дозасын түзету қажет емес.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Егеуқұйрықтарға зерттеулерде линезолид адамдікімен салыстырғанда жүйелі әсер еткенде аталықтарда фертильділікті және ұрпақ өрбіту функциясын төмендеткен. Жыныстық жетілген жануарларда жоғарыда аталған әсерлер қайтымды болды, алайда линезолид жыныстық жетілудің барлық кезеңінде енгізілген жас адамдарда олар қайтымсыз болды. Ересек аталық егеуқұйрықтарда сперматозоидтар морфологиясында, аналық без қосалқысы эпителийлі жасушалардың гипертрофиясы мен гиперплазиясында өзгерістер байқалды. Егеуқұйрықтарда линезолид сперматозоидтардың жетілуіне әсер етеді деп болжанады. Тестостерон енгізген кезде линезолидтің фертильділікке әсері жойылған жоқ. Бір ай ішінде линезолид енгізілген иттердеаналық без қосалқысының гипертрофиясы байқалмады, простата, аналық без және олардың қосалқысының салмағында өзгерістер тіркелді.

Егеуқұйрықтар мен тышқандардағы ұрпақ өрбіту уыттылықты зерттеуде линезолид жүйелі әсер ету кезінде тератогендік әсерге ие болмады, салыстырмалы немесе сәйкесінше адамдарда 4 есе көп. Сол концентрациядағы тышқандарда линезолид ана ағзасына улы әсер етті және эмбриондардың өлу жиілігінің жоғарылауына, соның ішінде ұрпақтардың толық жоғалуына, ұрықтың дене салмағының төмендеуіне және тышқандар сызығындағы көкірегінің өзгеруіне қалыпты генетикалық бейімділіктің жоғарылауына себеп болды. Егеуқұйрықтарда клиникалық тәжірибеде жүйелік әсерден төмен аналық организмге аз уытты әсер етті. Фетоуытты әсердің шамалы белгілері байқалды: ұрықтың дене салмағының төмендеуі, көкіректің оссификациясының кешігуі, күшіктердің өмір сүруінің төмендеуі және жетілудің сәл кідірісі. Бұл ұрпақты жұптастыру кезінде имплантацияға дейінгі шығындардың көрсеткіші қайтымды дозаға тәуелді түрде өсті және сәйкесінше фертильділікті төмендеді. Қояндарда ұрықтың дене салмағының төмендеуі ана организмне уытты әсер еткен жағдайларда ғана тіркелді (клиникалық белгілер, дене салмағының төмендеуі және тамақ тұтынудың төмендеуі), бұл жүйелік әсердің болмашы әсерінен адамдарда күтілетін әсерден 0,06 есе жоғары болды (AUC мәндерінің негізінде есептеу). Жоғарыда аталған жануарлардың түрлері антибиотиктердің әсеріне сезімтал екендігі белгілі.

Линезолид және оның метаболиттері лактация кезінде егеуқұйрықтарда емшек сүтімен шығарылады, ал емшек сүтіндегі концентрация ұрғашыларда қан плазмасындағы концентрациядан асып түседі.

Линезолидті енгізген кезде егеуқұйрықтар мен иттерде қайтымды миелосупрессия дамыды.

6 ай ішінде линезолид ауызша енгізілген егеуқұйрықтарда құйымшақ жүйкенің қайтымсыз минималды немесе шамалы айқын аксональді дегенерациясы байқалды (тәулігіне 80 мг/кг доза); аралық аутопсияда (3 айдан кейін) құйымшақ жүйкенің ең аз

дегенерациясы да сол дозада линеволид енгiзiлген 1 еркекте тiркелдi. Оптикалық нервтiң дегенерациясының белгiлерiн анықтау үшiн перфузия әдiсiмен бекiтiлген тiндерге морфологиялық зерттеу жүргiзiлдi. 3 еркек егеуқұйрықтың 2-iнде линеволид енгiзiлгеннен кейiн 6 айдан кейiн көру жүйкесiнiң минималды немесе шамалы айқын дегенерациясы байқалды, алайда анықталған патологияның өткiр сипатына және оның асимметриялық таралуына байланысты тiкелей себеп-салдарлық байланыс күмәндi болды. Байқалған көру жүйкесiнiң дегенерациясы микроскопиялық түрде қартаю процесiнде егеуқұйрықтарда байқалатын көру жүйкесiнiң бiржақты күрт дегенерациясына ұқсас болды және жасқа байланысты тез өзгеруге байланысты болуы мүмкiн.

Фармакологиялық қауiпсiздiктi, созылмалы уыттылықты және геноуыттылықты стандартты клиникаға дейiнгi зерттеулер, осы құжаттың басқа бөлiмдерiнде қаралғандарды қоспағанда, адамдар үшiн линеволидтiң ерекше қауiптiлiгiн анықтаған жоқ. Канцерогендiлiктi / онкогендiлiктi зерттеу дәрiлiк затты қысқа мерзiмдi қолдануға және оның геноуытты әлеуетiнiң болмауына байланысты жүргiзiлген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРI

6.1. Қосымша заттар тiзбесi

Декстроза моногидраты

Натрий цитраты

Сусыз лимон қышқылы

Натрий гидроксидi

Сұйылтылған хлорсутек қышқылы

Ињекцияға арналған су

6.2. Үйлесiмсiздiк

Инфузия үшiн осы ерiтiндiге басқа дәрiлiк препараттарды қосуға болмайды. Егер линеволидтi басқа дәрiлiк заттармен бiрiктiрiп пайдалану қажет болған жағдайда, әрбiр препаратты ұсынылған дозалау режимiне және енгiзу тәсiлiне сәйкес жеке енгiзу қажет. Егер бiрнеше дәрiлiк заттардың жүйелi инфузиялары үшiн бiр ғана веноздық порт пайдаланылса, оны дәрiлiк затпен үйлесiмдi инфузиялық ерiтiндiмен линеволид инфузиясына дейiн және одан кейiн жуу қажет (6.6-бөлiмiн қараңыз).

Линозид мынадай дәрiлiк заттармен үйлеспейдi (физикалық-химиялық үйлесiмсiздiк): амфотерицин В, хлорпромазин гидрохлоридi, диазепам, пентамидин изетионаты, эритромицин лактобионаты, натрий фениитоинi, триметоприм/сульфаметоксазол комбинациясы, натрий цефтриаксоны.

6.3 Жарамдылық мерзiмi

5 жыл.

Жарамдылық мерзiмi өткеннен кейiн қолдануға болмайды.

6.4 Сақтаған кездегi айрықша сақтандыру шаралары

25° С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды!

Инфузияға арналған ерiтiндiнi құтысын ашқаннан кейiн бiрден пайдалану керек.

Балалардың қолы жетпейтiн жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрi және қаптамасы

300 мл препараттан iшiнен силиконданған, тефлон жабынды резеңке тығыны және бiрiктiрiлген Flip off типтi алюминий қалпақшасы бар түссiз шыны құтыға құяды. Құтыға заттаңба жапсырылады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс істеген соң алынған қалдықтарды жойған кездегі айрықша сақтық шаралары.

Арнайы талаптар жоқ.

Пайдаланылмаған кез-келген өнімді немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

Препарат тек бір рет қолдануға арналған.

Препаратты қолданар алдында құтының зақымданбағанын алдын ала тексеру қажет. Ерітіндінің ағып кетуі анықталған кезде, оның стерильділігінің ықтимал бұзылуына байланысты препаратты қолдануға болмайды. Қолданар алдында ерітіндіні тұнбаның бар-жоғын тексеру қажет; тек мөлдір, бөлшегі жоқ ерітіндіні пайдалану керек. Препаратты жүйелі қосылыстарда вена ішіне енгізу үшін қолдануға болмайды. Пайдаланылмаған ерітіндіні утилизациялау қажет.

Микробиологиялық тазалықтың сақталуын ескере отырып, егер құтыны ашу әдісі ерітіндінің микроорганизмдермен контаминациясын болдырмаса, ерітіндіні бірден пайдалану керек. Егер ерітінді бірден қолданылмаса, онда сақтау ұзақтығы мен шарттары үшін пайдаланушы жауапты болады.

Линозид келесі ерітінділермен үйлеседі: венаішілік инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісі, венаішілік инфузияға арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісі, инъекцияға арналған Рингер-лактат ерітіндісі (инъекцияға арналған Хартман ерітіндісі).

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«УОРЛД МЕДИЦИН ИЛАЧ САН. ВЕ ТИДЖ. А. Ш.», Түркия
("WORLD MEDICINE İLAÇ SAN. VE TIC. A.Ş.", TURKEY).

15 Теммуз Мах. Джами Йолу Джад. № 50 Гюнешли Багджылар / Стамбул.

Тел: +90 212 474 70 50

Факс: +90 212 474 09 01

e-mail: info@worldmedicine.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымын мына мекенжайға жолдаңыз:

«РИН Фарм» ЖШС, Алматы қ., Сүйінбай даңғ., 222 б

Тел/факс: 8 (7272) 529090

pvpharma@worldmedicine.kz

www.worldmedicine.kz

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№022209

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Алғашқы тіркелген күні: 15 маусым 2016

Тіркелгенін (қайта тіркелгенін) соңғы растау күні:

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді <http://www.ndda.kz>

