

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zyvoxid, 2 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg linesoliidi. 300 ml infusioonikott sisaldab 600 mg linesoliidi.

INN. *Linezolidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: 300 ml sisaldab 13,7 g glükoosi ja 114 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Isotooniline selge, värvusetu kuni kollakas lahus, mille pH on vahemikus 4,4...5,2.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Haiglapneumoonia
- Haiglaväliselt omandatud pneumoonia

Zyvoxid on näidustatud täiskasvanutel haiglaväliselt omandatud pneumooniate ja haiglapneumooniate raviks, mida põhjustavad või arvatakse, et põhjustavad linesoliidile tundlikud grampositiivsed mikroorganismid. Zyvoxidi sobivuse määramisel tuleb arvesse võtta mikrobioloogiliste testide tulemusi või teavet antibakteriaalsete ainete suhtes resistentsuse esinemise kohta grampositiivsete mikroorganismide hulgas (vastavate mikroorganismide kohta vt lõik 5.1).

Gramnegatiivsete patogeenide poolt põhjustatud infektsioonidesse linesoliid ei toimi. Gramnegatiivse infektsiooni avastamisel või selle kahtluse korral tuleb alustada samaaegselt spetsiifilist ravi gramnegatiivsete organismide vastu.

Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid (vt lõik 4.4)

Zyvoxid on näidustatud täiskasvanutel tüsistustega kulgevate naha- ja pehmete kudede infektsioonide raviks **ainult** juhul, kui mikrobioloogiliste testidega on kindlaks tehtud, et infektsiooni põhjustajaks on grampositiivne mikroorganism.

Gramnegatiivsete patogeenide poolt põhjustatud infektsioonidesse linesoliid ei toimi. Linesoliidi kasutatakse tüsistustega kulgevate naha- ja pehmete kudede infektsioonide puhul ainult siis, kui on teada või kahtlustatakse samaaegset gramnegatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsiooni ja kui alternatiivseid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 4.4). Viimasel juhul peab samaaegselt rakendama ka gramnegatiivsete mikroorganismide vastast ravi.

Linesoliidi tohib määrata ainult haiglattingimustes ja pärast vastava eriala spetsialistiga (nt mikrobioloogiga või infektsionistiga) konsulteerimist.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi alustamisel võib kasutada Zyvoxidi infusioonilahust või linesoliidi tablette. Patsiendid, kes alustavad ravi parenteraalselt manustatava preparaadiga, võib hiljem üle viia ka suukaudsele manustamisele, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Sel juhul ei vaja annus kohaldamist, kuna linesoliidi biosaadavus peroraalsel manustamisel on ligikaudu 100%.

Täiskasvanutele soovitatavad annused ja ravi kestus:

Ravikuuri kestus sõltub haiguse tekitajast, infektsioonikohast ja -raskusest ning patsiendi ravivastusest.

Järgnevad soovitusel ravi kestuse suhtes kajastavad kliiniliste ravimuringute andmeid. Mõnede infektsioonide korral võib osutuda võimalikuks ka lühem ravikuur, kuid selle kohta puuduvad kliiniliste uuringute andmed.

Maksimaalne ravi kestus on 28 päeva. Linesoliidi ohutust ja tõhusust ei ole hinnatud üle 28 päeva kestva manustamise korral (vt lõik 4.4).

Infektsioonide korral, millega kaasneb baktereemia, pole vajalik soovitatavat raviannust ja -kestust muuta.

Raviannused infusioonilahuse ja suukaudsete tablettide kasutamisel on samad ning on toodud alljärgnevas tabelis:

Infektsioonid	Annus	Ravi kestus
Haiglapneumoonia	600 mg 2 korda ööpäevas	10...14 järjestikust päeva
Haiglaväliselt omandatud pneumoonia		
Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid	600 mg 2 korda ööpäevas	

Lapsed: Linesoliidi ohutus ja efektiivsus lastel (< 18-aastastel) ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad: Annus ei vaja kohandamist.

Neerupkahjustus: Annus ei vaja kohandamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raskekujuline neerukahjustus (st $CL_{CR} < 30$ ml/min): Annust ei ole vaja muuta.

Siiski on leitud, et linesoliidi kahe esmase metaboliidi hulk organismis tõuseb raskekujulise neerupuudulikkuse korral oluliselt (kuni 10-kordselt) ja selle kliinilist tähendust ei ole veel kindlaks tehtud. Seetõttu tuleb raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel linesoliidi kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski.

3-tunnise hemodialüüsi vältel eemaldatakse ligikaudu 30% linesoliidi annusest, seega tuleb vastava ravi näidustusel manustada linesoliidi pärast hemodialüüsi.

Hemodialüüsi korral eemaldatakse linesoliidi primaarsed metaboliidid organismist mõningal määral, kuid nende tase jääb siiski märkimisväärselt kõrgemaks kui normaalse neerufunktsiooniga või kerge- või keskmisekujulise neerupuudulikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb raskekujulise

neerupuudulikkusega patsientidel, kellele teostatakse hemodialüüsi, linesoliidi kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski.

Tänini puuduvad kogemused linesoliidi kasutamisest patsientidel, kellele teostatakse pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (CAPD) või mõnd muud alternatiivset neerupuudulikkuse ravimeetodit (muu kui hemodialüüs).

Maksakahjustus: Annus ei vaja kohandamist. Andmed linesoliidi kasutamisest taolistel patsientidel on senini piiratud ning seetõttu tuleb maksapuudulikkusega patsientidel linesoliidi kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Zyvoxidi infusioonilahust manustatakse intravenoosselt 30...120 minuti jooksul 2 korda ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus linesoliidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Linesoliidi ei tohi kasutada patsiendid, kes tarvitavad monoaminooksüdaas A või B inhibiitoreid (nt fenelisiin, isokarboksasiid, selegiliin, moklobemiid) või on nimetatud ravimeid tarvitanud viimase 2 nädala jooksul.

Ilma vererõhu püsiva jälgimiseta ei tohi linesoliidi manustada patsientidele, kellel on alljärgnev kliiniline seisund või kaasnev ravi:

- patsiendid, kellel on ravile allumatu hüpertensioon, feokromotsütoom, kartsinoid, türeotoksikoos, bipolaarne depressioon, skisoafektiivne häire, äge segasusseisund;
- patsiendid, kes võtavad serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (vt lõik 4.4), tritsüklilisi antidepressante, serotoniin 5-HT₁ retseptori agoniste (trüptaanid), otsese- ja kaudse sümpatomimeetilise toimega aineid (sh adrenergilised bronhodilataatorid, pseudoefedriin ja fenüülpropanoolamiin), vasopressiivseid ained (nt epinefriin, norepinefriin), dopaminergilised ained (nt dopamiin, dobutamiin), petidiini või buspiirooni.

Loomkatsete põhjal võib arvata, et linesoliid ja tema metaboliidid imenduvad rinnapiima ning seetõttu tuleb enne ravi ja selle ajal rinnaga toitmine lõpetada (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Linesoliidi kasutamisel on esinenud müelosupressiooni (ka aneemia, leukopeenia, pantsütopeenia ja trombotsütopeenia). Teadaolevatel juhtudel on pärast linesoliidravi lõpetamist hematoloogilised näitajad saavutanud ravimi manustamise eelse taseme. Taolise toime ilmumine näib olevat seotud ravi kestusega. Eakatel linesoliidiga ravitavatel patsientidel võib olla nooremate patsientidega võrreldes suurem risk vere düskraasiate tekkeks. Trombotsütopeenia võib sagedamini ilmneda raskekujulise neerupuudulikkusega haigetel, seoses dialüüsiga või ka ilma. Seetõttu tuleb trombotsüütide arvu jälgida patsientidel, kellel esineb eelnevalt aneemia, granulotsütopeenia või trombotsütopeenia; kes saavad kaasnevat ravi, mis võib langetada vere hemoglobiini taset, vähendada trombotsüütide arvu või omada kõrvaltoimena mõju vererakkude hulgale või funktsioonile; samuti ka patsientidel, kellel on raskekujuline neerupuudulikkus ja kes kasutavad linesoliidi enam kui 10...14 päeva. Taolistele haigetele tohib linesoliidi manustada ainult juhul, kui on võimalik hemoglobiini taseme, vererakkude ja trombotsüütide hulga pidev jälgimine.

Kui linesoliidravi ajal ilmneb märkimisväärne müelosupressioon, tuleb ravikuur katkestada, va juhul, kui jätkamist peetakse absoluutselt vajalikuks. Ravi jätkamise korral tuleb kohaldada patsiendi vereseisundi intensiivset jälgimist ja muid vajalikke meetmeid.

Samuti on soovitatav iganädalaselt jälgida patsiendi täielikku verepilti (sh Hgb, trombotsüüdid, leukotsüütide koguhulk ja erivormid) ja võrrelda seda algnäitudega.

Ravimi tasuta kasutamise (*compassionate use*) uuringutes täheldati tõsise aneemia suuremat esinemissagedust patsientidel, kes said linesoliidi kauem kui soovitatud maksimaalne 28-päevane ravi kestus. Nendel patsientidel oli sagedamini vaja teha vereülekanne. Vereülekanne vajavatest aneemiajuhtudest on teatatud ka turuletulekujärgselt, kusjuures sagedamini esines see patsientidel, kes said linesoliidi kauem kui soovitatud maksimaalne 28-päevane ravi kestus.

Turuletulekujärgselt on teatatud sideroblastilise aneemia juhtudest. Enamik patsientidest, kelle kohta oli teada aneemia tekke aeg, olid linesoliidi kasutanud enam kui 28 päeva vältel. Enamik patsientidest paranes aneemiast täielikult või osaliselt pärast ravi lõpetamist linesoliidiga koos samaaegse aneemia raviga või ilma.

Suremuse erinevus veenikateetriga seotud grampositiivsete bakterite poolt põhjustatud vereringeinfektsioonidega patsientide kliinilises uuringus

Avatud uuringus täheldati raskete, kateetriga seotud intravaskulaarsete infektsioonidega ja linesoliidravi saavate patsientide suurenenud suremust võrreldes patsientidega, kellele manustati vankomütsiini/dikloksatsilliini/oksatsilliini [78/363 (21,5%) vs 58/363 (16,0%)]. Peamiseks suremust mõjutavaks teguriks oli grampositiivse infektsiooni raskusaste enne ravi algust. Ainult grampositiivse tekitaja poolt põhjustatud infektsioonide puhul (šansside suhe 0,96; 95%; usaldusintervall 0,58...1,59) olid suremusmäärad sarnased, kuid osutusid linesoliidi manustavate patsientide hulgas märkimisväärselt suuremateks ($p = 0,0162$) teiste patogeene puhul või juhul, kui patogeene algselt ei olnudki (šansside suhe 2,48; 95% usaldusintervall 1,38...4,46). Suurim erinevus esines ravi ajal ja 7 päeva jooksul pärast ravi katkestamist uuritava ravimiga. Uuringu käigus tekkis linesoliidi saavate patsientide hulgas rohkem gramnegatiivseid infektsioone ja sages surm gramnegatiivsete ning segainfektsioonide tagajärjel. Linesoliidi võib seega kasutada ainult juhul, kui tüsistustega kulgevate naha- ja pehmete kudede infektsioonidega patsientidel on teada või kahtlustatakse samaaegset gramnegatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsiooni ja ainult siis, kui alternatiivseid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 4.1). Viimasel juhul peab samaaegselt rakendama ka gramnegatiivsete mikroorganismide vastast ravi.

Antibiootikumraviga seotud kõhulahtisus ja koliit

Peaaegu kõigi antibiootikumide, sealhulgas ka linesoliidi kasutamisel on täheldatud antibiootikumidest tingitud kõhulahtisust ja koliiti, sealhulgas ka pseudomembranooset koliiti ja *Clostridium difficile* põhjustatud kõhulahtisust, kusjuures nende raskusaste on kõikunud kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppenud koliidijuhtudeni. Seetõttu tuleb haigete puhul, kellel tekib ravi ajal või pärast ravi linesoliidiga tõsine kõhulahtisus, arvestada eelpool nimetatud haigusseisundite võimalusega. Kui haigel kahtlustatakse antibiootikumidest tingitud kõhulahtisust või koliiti või kui see leiab kinnitust, tuleb ravi antibakteriaalse ravimiga, sealhulgas ka linesoliidiga lõpetada ning alustada vastavate ravivõtetega. Seedetrakti peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine on sellises olukorras vastunäidustatud.

Laktaatatsidoos

Linesoliidi kasutamisel on teatatud laktaatatsidoosi juhtudest. Patsientide puhul, kellel tekivad metaboolse atsidoosi nähud või sümptomid, nagu püsiv iiveldus ja korduv oksendamine, kõhuvalu, vere väike bikarbonaatide sisaldus või hüperventilatsioon, tuleb kohe võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Laktaatatsidoosi tekkimisel tuleb kaaluda linesoliidravi jätkamisest oodatava kasu ja atsidoosiga seotud võimalike ohtude vahekorda.

Mitokondrite talitlushäire

Linesoliid inhibeerib valkude sünteesi mitokondrites. Antud inhibeerimise tulemusel võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu laktaatatsidoos, aneemia ja neuropaatia (nägemisnärv ja perifeerne neuropaatia). Nimetatud kõrvaltoimeid täheldati sagedamini patsientidel, kes olid linesoliidi kasutanud enam kui 28 päeva vältel.

Serotoniinisündroom

Linesoliidi kasutamisel samal ajal koos serotonergiliste ravimite, näiteks serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) hulka kuuluvate antidepressantidega ja opioididega, on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest (vt lõik 4.5). Seetõttu on linesoliidi ja serotonergiliste ravimite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3), välja arvatud juhtudel, kui seda peetakse hädavajalikuks. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida serotoniinisündroomi nähtude ja sümptomite suhtes, nagu kognitiivne düsfunktsioon, hüperpürektsia, hüperrefleksia ja koordinatsioonihäired. Serotoniinisündroomi nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ühe või mõlema ravimi kasutamine lõpetada, samuti tuleb arvestada võõrutusnähtude tekkevõimalusega serotonergilise ravi lõpetamisel.

Hüponatreemia ja antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom

Mõnel linesoliidiga ravitud patsiendil on täheldatud hüponatreemiat ja/või antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH*). Hüponatreemia tekkeriskiga patsientidel nagu eakatel või patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mis võivad alandada naatriumi sisaldust veres (nt tiasiid-diureetikumid nagu hüdroklorotiasiid), on soovitatav regulaarselt kontrollida seerumi naatriumisaldust.

Perifeerne ja nägemisnärv neuropaatia

Zyvoxidiga ravitud patsientidel on teatatud perifeersest neuropaatiast ja nägemisnärv neuropaatiast ning neuriidist, mis mõnedel juhtudel on progresseerunud kuni nägemise kaotuseni. Nimetatud teated pärinevad eelkõige patsientidelt, keda on linesoliidiga ravitud kauem kui maksimaalne soovitatav 28-päevane raviperiood.

Kõiki patsiente tuleb informeerida, et nad teataksid kohe nägemise halvenemise sümptomitest, nagu nägemisteravuse või värvide nägemise muutused, ähmane nägemine või nägemisvälja defektid. Selliste kaebustega patsiendid vajavad kohest tähelepanu ja vajaduse korral suunamist silmaarstile. Kui patsiendid võtavad Zyvoxidi kauem, kui on soovitatav 28-päevane raviperiood, tuleb nende nägemisfunktsiooni regulaarselt hinnata.

Perifeerse või nägemisnärv neuropaatia tekkimisel tuleb kaaluda Zyvoxid ravi jätkamisest oodatava kasu ja neuropaatiaga seotud võimalike riskide vahekorda.

Neuropaatia tekkerisk võib olla suurem patsientidel, kellel kasutatakse linesoliidi koos mükobakterite vastaste tuberkuloosiravimitega või kes on neid ravimeid hiljuti kasutanud.

Krambid

Zyvoxidiga ravitud patsientidel on teatatud krampidest. Enamikul juhtudest on need esinenud patsientidel, kellel on anamneesis krambid või vastavad riskitegurid. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on esinenud krampe.

Monoaminooksüdaasi inhibiitor

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitor, kuid antibakteriaalses ravis kasutatavad annused ei avalda antidepressiivset efekti. Piiratud andmeid on ravimi koostoimete ja ohutuse kohta patsientidel, kellel võib esineda MAO inhibeerimise seisund ja/või kaasub ravi MAO inhibiitoritega. Seetõttu tuleb linesoliidi kasutada ainult juhul, kui on võimalikud täpsemad uuringud ja jälgimine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kasutamine koos türamiinirikaste toitudega

Patsiendid peavad vältima türamiinirikka toidu suurte koguste söömist (vt lõik 4.5).

Superinfektsioon

Linesoliidravi mõju normaalsele mikrofloorale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Antibiootikumide kasutamine võib mõningatel juhtudel põhjustada mittetundlike mikroobide vohamise. Nii näiteks täheldati kliinilistes uuringutes ligikaudu 3% patsientidest, kes said linesoliidi

soovitavaid annuseid, raviga seotud kandidiaasi. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta vastavad ravimeetmed.

Patsientide eripopulatsioonid

Linesoliidi kasutamisel raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik ja seda võib teha üksnes juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Raske maksapuudulikkusega patsientidel võib linesoliidi kasutada üksnes juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Viljakuse vähenemine

Täiskasvanud isasrottidel mõjutab linesoliid pöörduvalt fertiilsust ning põhjustas sperma arenguhäireid annuses, mis on võrreldav inimeste annustega. Linesoliidi toime meeste reproduktiivsele süsteemile on teadmata (vt lõik 5.3).

Kliinilised uuringud

Linesoliidi ohutus ja efektiivsus enam kui 28-päevase kasutamisperioodi korral ei ole tõestatud.

Kontrollitud kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli tegemist diabeetiliste jalakahjustuste, lamatiste või isheemiliste kahjustuste, raskete põletuste või gangreeniga. Seetõttu on linesoliidi kasutamise kogemus antud seisundite ravis piiratud.

Abiained

Glükoos

1 ml infusioonilahust sisaldab 45,7 mg (so 13,7 g/300 ml) glükoosi. Seda tuleb arvesse võtta patsientidel, kellel on diagnoositud suhkurtõbi või mõne muu seisundiga seotud glükoosi talumatus.

Naatrium

1 ml lahust sisaldab samuti 0,38 mg (114 mg/300 ml) naatriumi, mis on võrdne 0,02%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Naatriumi sisaldust tuleb arvestada kontrollitud naatriumidieedil olevatel patsientidel.

Zyvoxid infusioonilahust võib olla vaja naatriumi sisaldavate lahustega manustamiseks täiendavalt ette valmistada (vt lõigud 4.2, 6.2 ja 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigest allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi inhibiitor. Andmed ravimi koostoimete ja ohutuse kohta patsientidel, kellel teostatakse kaasnevat ravi ainetega, mis võivad põhjustada MAO inhibeerimise, on piiratud. Seetõttu tuleb taolistel patsientidel linesoliidi kasutada ainult juhul, kui on võimalikud täpsemad uuringud ja jälgimine (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Võimalikud koostoimed, mis tõstavad vererõhku

Normaalse vererõhuga tervetel vabatahtlikel teostatud uuringud on näidanud, et linesoliid suurendab pseudoefedriini ja fenüülpropanoolamiinhüdrokloriidi poolt indutseeritud vererõhu tõusu. Süstoolne vererõhk tõusis platseebo manustamisel 8...11 mmHg, pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiini manustamisel 14...18 mmHg, linesoliidi manustamisel 11...15 mmHg võrra. Linesoliidi koosmanustamisel pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiiniga tõusis süstoolne rõhk aga 30...40 mmHg võrra. Hüpertensiivsete patsientidega pole sarnaseid uuringuid teostatud. Seega tuleb vasopressiivse toimega ravimite, ka dopamiinergiliste ainete koosmanustamisel linesoliidiga nende soovitatav annus välja tiitrida.

Võimalikud serotonergilised koostoimed

Tervetel vabatahtlikel uuriti võimalikke koostoimeid dekstrometorfaaniga. Isikutele manustati dekstrometorfaani (kaks 20 mg annust neljatunnise vahega) koos linesoliidiga või ilma. Tervetel vabatahtlikel ei ole leitud linesoliidi ja dekstrometorfaani samaaegsel kasutamisel serotoniini-sündroomi tunnuseid (segasusseisund, deliirium, rahutus, treemor, punetus, diafoores ja hüperpürektsia).

Turuletulekujärgne kogemus: on teatatud ühest patsiendist, kellel tekkis linesoliidi ja dekstrometorfaani kooskasutamisel serotoniinisündroomi taoline toime, mis aga lahenes, kui mõlema ravimi kasutamine katkestati.

Linesoliidi kliinisel kasutamisel koos serotonergiliste ravimite, näiteks serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) hulka kuuluvate antidepressantidega ja opioididega, on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest. Seetõttu on linesoliidi ja serotonergiliste ravimite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Patsientide jälgimist, kelle huvides linesoliidi ja serotonergiliste ravimite samaaegset kasutamist peetakse hädavajalikuks, on kirjeldatud lõigus 4.4.

Kasutamine koos türamiinirikaste toitudega

Isikutel, kes said linesoliidi ja vähem kui 100 mg türamiini koos linesoliidiga, ei tekkinud märkimisväärset vererõhu tõusu. Soovituslikult tuleks vältida suure türamiinisaldusega toiduainete ja jookide ohtrat kasutamist (nt laagerdunud juust, pärmiekstraktid, mittedestilleeritud alkohoolsed joogid, sojakaste jt fermenteeritud tooted sojaubadest).

Tsütokroom P450 poolt metaboliseeritavad ravimid

Linesoliidi ei metaboliseerita tsütokroom P450 (CYP) ensüümsüsteemi vahendusel tuvastataval määral ja ta ei inhibeerinud inimese kliiniliselt oluliste CYP- isovormide (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aktiivsust. Linesoliid ei indutseeri P450 isoensüüme ka rottidel. Seetõttu ei tekita linesoliid CYP450 poolt indutseeritud koostoimeid teiste ravimitega.

Rifampitsiin

Rifampitsiini mõju linesoliidi farmakokineetikale uuriti 16 tervel täiskasvanul meessoost vabatahtlikul, kellele manustati 2,5 päeva vältel linesoliidi annuses 600 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga või ilma annuses 600 mg üks kord ööpäevas. Rifampitsiini manustati 8 päeva vältel. Rifampitsiin vähendas linesoliidi keskmist C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 21% [90% usalduspiirid: 15; 27] ja 32% [90% usalduspiirid: 27; 37]. Selle koostoime tekkepõhjus ja kliiniline tähendus ei ole selged.

Varfariin

Kui püsikontsentratsiooni tingimustes lisati linesoliidile varfariin, langes maksimaalne INR keskmiselt 10%, AUC INR vähenes koosmanustamisel 5%. Ei ole piisavalt andmeid nende patsientide kohta, kes on saanud linesoliidi ja varfariini koos, et hinnata nende andmete kliinilist tähendust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Linesoliidi kasutamisest raseduse ajal on vähe andmeid. Loomkatsetes on ilmnenud toksiline toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Sarnane risk esineb ka inimestel.

Zyvoxidi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku ohu.

Imetamine

Loomkatsetes on näidanud, et linesoliid ja tema metaboliidid võivad erituda rinnapiima. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist ja selle ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes on linesoliid põhjustanud fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada uimasuse ja nägemise halvenemise sümptomite suhtes (kirjeldatud lõigus 4.4 ja 4.8), mis võivad linesoliidravi ajal tekkida. Neil tuleb soovitada mõne nimetatud sümptomi esinemise korral mitte juhtida autot ega kasutada masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Allolevas tabelis on loetletud kõigis kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid enam kui 2000 täiskasvanud patsienti ja milles linesoliidi kasutati soovitatavates annustes kuni 28 päeva vältel, täheldatud kõrvaltoimed koos sagedustega. Kõige sagedamini oli teatatud diarröast (8,9%), iiveldusest (6,9%), oksendamisest (4,3%) ja peavalust (4,2%),.

Ravi katkestamist nõudnud kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, diarröa, iiveldus ja oksendamine. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 3% patsientidest.

Ravimi turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on tabelis esitatud esinemissageduse kategooria alla "teadmata", sest olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik nende tegelikku esinemissagedust hinnata.

Alljärgnevaid kõrvaltoimeid linesoliidiga on täheldatud ja teatatud järgneva esinemissagedusega: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kandidiaas, suu kandidiaas, tupe kandidiaas, seeninfektsioonid
	Aeg-ajalt	Antibiootikumidest tingitud koliit, pseudomembranoosne koliit*, vaginiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütopeenia*, aneemia*†
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*, leukopeenia*, neutropeenia, eosinofiilia
	Harv	Sideroblastiline aneemia*
	Teadmata	Müelosuppressioon*,
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüponatreemia
	Harv	Laktaatatsidoos*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, maitsetundlikkuse häired (metalli maitse suus), peeringlus
	Aeg-ajalt	Krambid*, perifeerne neuropaatia*, hüpesteesia, paresteesia
	Teadmata	Serotoniinisündroom**,
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemisnärv neuropaatia*, nägemise hägustumine*
	Harv	Nägemisvälja defekti muutus*
	Teadmata	Nägemisnärv neuriit*, nägemise kaotus*, nägemisteravuse muutus*,

		värvinägemise muutus*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Arütmia (tahhükardia)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
	Aeg-ajalt	Transitoorne isheemiline atakk, flebiit, tromboflebiit
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lokaliseeritud või üldine kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia
	Aeg-ajalt	Pankreatiit, gastriit, kõhupuhitus, suukuivus, glossiit, vedel väljaheide, stomatiit, keele värvuse muutus või muud häired
	Harv	Hammaste pindmine värvimuutus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Nahasügelus, nahalööve
	Aeg-ajalt	Angioödeem, urtikaaria, villiline nahalööve, dermatiit, diaforees
	Harv	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, allergiline vaskuliit
	Teadmata	Alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus, kreatiini sisalduse suurenemine, polüuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Vulvovaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik, lokaalne valu
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, väsimus, süstekoha valu, suurenenud janutunne
Uuringud	Sage	<u>Keemilised</u> Laktaatdehüdrogenaasi (LDH), kreatiiniinkinaasi, lipaasi, amülaasi või vere glükoosi sisalduse suurenemine täiskõhu

		tingimustes. Üldvalgu, albumiini, naatriumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine. Kaaliumi või bikarbonaatide sisalduse suurenemine või vähenemine. <u>Hematoloogilised muutused</u> Neutrofiilide või eosinofiilide sisalduse suurenemine. Hemoglobiini, hematokriti või erütrotsüütide hulga vähenemine. Trombotsüütide või leukotsüütide hulga suurenemine või vähenemine.
	Aeg-ajalt	<u>Keemilised</u> Naatriumi või kaltsiumi sisalduse suurenemine. Glükoosi sisalduse vähenemine täiskõhu tingimustes. Kloriidide sisalduse suurenemine või vähenemine <u>Hematoloogilised muutused</u> Retikulotsüütide arvu suurenemine. Neutrofiilide arvu vähenemine.

* Vt lõik 4.4.

** Vt lõigud 4.3 ja 4.5

Kõrvaltoimete sageduse hindamisel kasutatud “Kolme reeglit”

† Vt altpoolt

Tõsisteks tuleb lugeda järgmisi isoleeritud kõrvaltoimeid: lokaliseeritud kõhuvalu, transitoorne isheemiline atakk, hüpertensioon, pankreatiit ja neerupuudulikkus.

† Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus linesoliidi manustati kuni 28 päeva, täheldati aneemiat vähem kui 2,0% patsientidest. Ravimi tasuta kasutamise programmis eluohtlike nakkuste ja kaasuvate haigustega patsientidele, tekkis aneemia 2,5% (33/1326) patsiendil, kes said linesoliidi ≤ 28 päeva, patsientidel, keda raviti > 28 päeva, oli see 12,3% (53/430). Vereülekannet vajava ravimiga seotud tõsise aneemia juhte esines patsientidel, keda raviti ≤ 28 päeva, 9% (3/33), kuid patsientidel, keda raviti > 28 päeva, oli juhtusid 15% (8/53).

Lapsed

Enam kui 500 lapsel (vastsündinutest kuni 17. eluaastani) läbi viidud kliiniliste uuringute ohutusandmed näitavad, et linesoliidi ohutusprofiil lastel ei erine täiskasvanute omast.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist antidooti pole teada.

Teatatud ei ole ühestki üleannustamisjuhust. Siiski tuleb silmas pidada järgnevat:

soovitav on toetav ravi koos glomerulaarse filtratsiooni säilitamisega; 3 tunnise hemodialüüsi jooksul eemaldatakse u 30% linesoliidist, kuid puuduvad andmed peritoneaaldialüüsi ja hemoperfusiooni kohta. Linesoliidi kaks esmast metaboliiti eemalduvad hemodialüüsil organismist mõningasel määral.

Rottidel, kes said linesoliidi annuses 3000 mg/kg/päevas, tekkisid toksilisuse tunnused, nagu aktiivsuse vähenemine ja ataksia, samas kui koertel, keda raviti linesoliidiga annuses 2000 mg/kg/päevas, tekkisid oksendamise ja treemor.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised antibakteriaalsed ained, ATC-kood: J01XX08

Üldised omadused

Linesoliid on sünteetiline antibiootikum, mis kuulub uude, oksasolidinoon-antibiootikumide gruppi. See grupp on *in vitro* aktiivne aeroobsete gram-positiivsete bakterite ja anaeroobsete mikroobide suhtes, inhibeerides ainulaadse mehhanismi abil selektiivselt bakterite valgusünteesi. Linesoliid seondub bakteri ribosoomides (23S alahükus 50S) ja pidurdab translatsiooniprotsessi olulise komponendi, funktsionaalse 70S algkompleksi teket.

Linesoliidi postantibiootiline toime *Staphylococcus aureus*'e suhtes oli *in vitro* u 2 tundi. Postantibiootiline toime *in vivo* loomkatsetes *Staphylococcus aureus*'e ja *Streptococcus pneumoniae* suhtes oli vastavalt 3,6 tundi ja 3,9 tundi. Loomkatsetes oli farmakodünaamika efektiivsuse peamine näitaja aeg, mille jooksul linesoliidi plasmakontsentratsioon ületas mikroobi jaoks minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (MIC).

Murdepunktid

Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid stafülokokkide ja enterokokkide jaoks on tundlik ≤ 4 mg/l ja resistentne > 4 mg/l. Streptokokkide (sealhulgas *S. pneumoniae*) jaoks on murdepunktid tundlik ≤ 2 mg/l ja resistentne > 4 mg/l.

Liikidega mitteseotud MIK murdepunktid on tundlik ≤ 2 mg/l ja resistentne > 4 mg/l. Liikidega mitteseotud murdepunktid on määratud peamiselt farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste (PK/PD) andmete alusel ja ei sõltu spetsiifiliste liikide MIK jaotustest. Need on mõeldud kasutamiseks ainult organismide jaoks, millel ei ole määratud spetsiifilist murdepunkti, mitte nende liikide puhul, mille tundlikkuse testimine ei ole soovitatav.

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt valitud liigi jaoks. Kohalikud andmed resistentsuse kohta on soovitatavad, eriti raskete nakkushaiguste ravimisel. Vajadusel tuleb otsida ekspertabi, kui kohalik resistentsuse esinemissagedus on selline, et ravimi kasutamine vähemalt teüüpi nakkuste puhul on küsitav.

Liik
<u>Tundlikud mikroorganismid</u>
Grampositiivsed aeroobid
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> *
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid
<i>Streptococcus agalactiae</i> *

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

C-rühma streptokokid

G-rühma streptokokid

Grampositiivsed anaeroobid

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus species

Resistentsed mikroorganismid

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria species

Enterobacteriaceae

Pseudomonas species

* Kliiniline tõhusus on näidatud tundlikel isolaatidel kinnitatud kliinilistes näidustustes.

Kuigi linesoliid on *in vitro* näidanud aktiivsust *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* ja *Mycoplasma pneumoniae* suhtes, on kliinilise efektiivsuse tõestamiseks andmed ebapiisavad.

Resistentsus

Ristresistentsus

Linesoliidi toimemehhanism erineb teiste antibiootikumigruppide omast. *In vitro* uuringud kliiniliste isolaatidega (ka metitsilliinresistentsed stafülokokid, vankomütsiinresistentsed enterokokid, penitsilliin- ja erütromütsiinresistentsed streptokokid) on näidanud, et linesoliid on tavaliselt aktiivne mikroorganismide suhtes, mis on resistentsed ühele või enamale antibiootikumide klassile.

Resistentsus linesoliidi suhtes on seotud 23S ribosomaalse RNA paljuastmelise mutatsiooniga.

Nagu dokumenteeritud teiste antibiootikumide puhul, mida kasutatakse raskesti ravitavate nakkushaigustega patsientidel ja/või pikemate perioodide vältel, on linesoliidi puhul täheldatud tekkivat tundlikkuse vähenemist. Resistentsus linesoliidi suhtes on täheldatud enterokokkidel, *Staphylococcus aureus*'el ja koagulaasnegatiivsetel stafülokokkidel. Seda on tavaliselt seostatud pikaajaliste ravikuuride ja proteesimaterjalide või dreenimata abstsesside olemasoluga. Kui haiglas puututakse kokku antibiootikumide suhtes resistentsete organismidega, on oluline rõhutada nakkuste järelevalvepoliitikat.

Teave kliinilistest uuringutest

Uuringud lastel

Vastsündinutel ja kuni 11-aastastel lastel võrreldi linesoliidi (annuses 10 mg/kg iga 8 tunni järel) tõhusust avatud uuringus vankomütsiiniga (annuses 10...15 mg/kg iga 6...24 tunni järel) nakkuste ravis, mille tekitajad olid kahtlustatavalt või tõestatult resistentset grampositiivsed mikroobid (näiteks nosokomiaalne pneumoonia, tuisistunud naha- ja nahastruktuuride nakkused, kateetrist tingitud baktereemia, teadmata põhjusega baktereemia ja muud nakkused). Kliinilise tervistumise määr kliiniliselt hinnatavas populatsioonis oli linesoliidi- ja vankomütsiinirühmas vastavalt 89,3% (134/150) ja 84,5% (60/71) [95% usalduspiirid: -4,9; 14,6].

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zyvoxid koosneb peamiselt bioloogiliselt aktiivsest (S)-linesoliidist, mille metabolismi käigus tekivad inaktiivsed derivaadid.

Imendumine

Linesoliid imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja ulatuslikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2 tunni jooksul. Linesoliidi absoluutne suukaudne bioaadavus (suukaudne ja veenisine manustamine ristuvus uuringus) on täielik (ligikaudu 100%). Toit ei mõjuta imendumist olulisel määral.

Vereseerumi C_{max} ja C_{min} (keskmine ja [SD]) on intravenoosel annustamisel 2 korda ööpäevas annuses 600 mg piiritletud vastavalt 15,1 (2,5) mg/l ja 3,68 (2,68) mg/l.

Teises uuringus peroraalse manustamise korral 600 mg 2 korda ööpäevas oli C_{max} ja C_{min} vastavalt 21,2 (5,8) mg/l ja 6,15 (2,94) mg/l. Püsitasakaalu kontsentratsioon saabub teisel päeval pärast linesoliidi manustamise algust.

Jaotumine

Jaotusruumala tervel täiskasvanul püsitasakaalu seisundis on ligikaudu 40...50 l ja on ligilähedane keha üldisele vedelikukogusele. Linesoliid seondub plasmavalkudega ligikaudu 31% ulatuses ja seondumine ei sõltu kontsentratsioonist.

Linesoliidi sisaldust erinevates kehavedelikes pärast ravimi mitmekordset manustamist on määratud piiratud arvu vabatahtlikega sooritatud uuringutes. Linesoliidi sisaldus süljes ja higis võrreldes vereplasmaga oli vastavalt 1,2 :1,0 ja 0,55 :1,0. Sisaldus kopsu epiteelkoes ja alveolaarrakkudes oli vastavalt 4,5 :1,0 ja 0,15 :1,0; mõõdetuna püsitasakaalu C_{max} staadiumis. Ventrikulaar-/peritoneaalõundi ja essentsiaalse mittepõletikulise meningiidi väiksemahulises uuringus oli mitmekordse manustamise järgselt linesoliidi sisaldus tserebrospinaalvedelikus plasma suhtes C_{max} korral 0,7:1,0.

Biotransformatsioon

Linesoliid metaboliseeritakse peamiselt morfoliintsükli oksüdatsiooni teel, mille tulemusena moodustub kaks inaktiivset avatud ahelaga karboksüülhappe derivaati: aminoetoksüüädikhappe metaboliit (PNU-142300) ja hüdroksüetüülglütsiini metaboliit (PNU-142586). Hüdroksüetüülglütsiini metaboliit (PNU-142586) on peamine inimesel esinev metaboliit ja arvatakse, et see tekib mitteensümaatilise protsessiga. Vähemal määral esineb aminoetüülädikhappe metaboliiti (PNU-142300). Kirjeldatud on ka teisi, vähem levinud inaktiivseid metaboliite.

Eritumine

Püsitasakaalu staadiumis eritub linesoliid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel peamiselt uriiniga, 40% PNU-1422586 metaboliidina, 30% muutumatul kujul ja 10% PNU-142300 metaboliidina. Väljaheites ei ole linesoliidi muutumatut vormi leitud, samas aga esineb ligikaudu 6% metaboliiti PNU-1422586 ja 3% metaboliiti PNU-142300. Elimineerumise poolväärtusaeg on ligikaudu 5...7 tundi.

Mitterenaalset kliirensit esineb ligikaudu 65% linesoliidi kogukliirensist. Annuse suurendamisel esineb vähesel määral mittelineaarset kliirensit. Selle põhjuseks on madal renaalne ja mitterenaalne kliirens suuremate linesoliidi annuste juures. Siiski on kliirensi erinevus väike ega kajastu eliminatsiooni poolväärtusajas.

Patsientide erigrupid

Neerupuudulikkus

Pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raskekujulise neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) haigetel kahe peamise linesoliidi metaboliidi tase vereseerumis 7...8 korda. AUC siiski ei tõusnud. Kuigi hemodialüüsi käigus peamisi metaboliite osaliselt eemaldus, jäi nende tase pärast ühekordset annust 600 mg siiski märkimisväärselt kõrgemaks kui normaalse neerufunktsiooniga või kergekujulise kuni mõõduka neerupuudulikkusega haigetel.

24-st raskekujulise neerupuudulikkusega patsiendist 21-l oli pärast mõnepäevast linesoliidi manustamist kahe peamise metaboliidi tase organismis 10 korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga haigetel. Linesoliidi maksimaalne tase vereseerumis ei muutunud.

Nende ilmingute kliiniline tähendus pole veel kindlaks tehtud, kuna seni pole kättesaadaval piisavalt andmeid ohutuse kohta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksapuudulikkus

Piiratud kliiniliste andmete põhjal võib väita, et kergekujulise ja mõõduka maksapuudulikkuse (*Child-Pugh* klass A ja B) korral linesoliidi, PNU-142300 ja PNU-142586 farmakokineetika ei muutu. Linesoliidi farmakokineetikat raskekujulise maksapuudulikkusega (*Child-Pugh* klass C) patsientidel ei ole uuritud. Kuna linesoliid metaboliseerub mitteensümaatilisel teel, ei ole põhjust oodata muutunud maksatalitluse märkimisväärset toimet linesoliidi metabolismile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed ja noorukid (< 18-aastased)

Linesoliidi ohutuse ja tõhususe kohta lastel ning noorukitel (< 18-aastased) ei ole piisavalt andmeid ja seetõttu ei soovitata sellel vanusegrupil linesoliidi kasutada (vt lõik 4.2). Ohutu ja tõhusa annuse kindlaks tegemiseks on vaja teha täiendavad uuringud. Farmakokineetilised uuringud näitavad, et pärast ühekordset ja korduvat manustamist lastele (1 nädala kuni 12-aastastele lastele) oli linesoliidi kliirens (põhinedes kilogrammil kehakaalu kohta) lastel suurem kui täiskasvanutel, kuid vanuse suurenedes see vähenes.

Lastel vanuses 1 nädal kuni 12 aastat andis manustamine annuses 10 mg/kg iga 8 tunni tagant ööpäevas ligikaudu samasuguse eksponeerituse kui 600 mg kaks korda ööpäevas manustamine täiskasvanutele.

Kuni ühenädalastel vastündinutel suurenes linesoliidi süsteemne kliirens (põhinedes kilogrammil kehamassi kohta) esimestel elunädalatel kiiresti. Seetõttu on vastündinutel, kes saavad 10 mg/kg iga 8 tunni tagant, esimesel päeval pärast sündimist suurim süsteemne eksponeeritus. Kuid ravimi liigset kuhjumist organismis ei ole selle annustamisskeemi puhul esimesel elunädalal oodata, sest kliirensi kiirus järjest suureneb.

Noorukitel (12...17-aastastel) oli linesoliidi farmakokineetika pärast 600 mg annuse manustamist samasugune kui täiskasvanutel. Niisiis oli noorukitel, kellele manustati linesoliidi ööpäevas 600 mg iga 12 tunni tagant, samasugune ravimile eksponeeritus kui täiskasvanutel, kellele manustati samasugune annus.

Ventrikuloperitoneaalse šundiga lastel, kellele manustati linesoliidi annuses 10 mg/kg iga 12 või 8 tunni järel, täheldati nii ühekordse kui ka korduva manustamise järel tserebrospinaalvedelikus väga erinevaid linesoliidi kontsentratsioone. Tserebrospinaalvedelikus ei saavutatud alati terapeutilisi kontsentratsioone või need püsisid väga lühikest aega. Seetõttu ei ole linesoliidi empiiriline kasutamine kesknärvisüsteemi nakkusega laste raviks soovitatav.

Eakad (≥ 65 a.)

Linesoliidi farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt.

Naispatsiendid

Jaotusruumala on naistel mõnevõrra väiksem kui meestel ja keskmine kliirens on u 20% väiksem arvestatuna kehakaalu suhtes. Plasmakontsentratsioon on naistel mõnevõrra kõrgem, mille põhjuseks võib osaliselt olla kehakaalu erinevus. Kuna linesoliidi peamine poolväärtusaeg naistel ja meestel siiski oluliselt ei erine, ei ole tõenäoline linesoliidi plasmakontsentratsiooni suurenemine naistel üle teadaoleva ja hästi talutava piiri; seetõttu ei ole naistel vaja annust korrigeerida.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Linesoliid vähendas isaste rottide fertiilsust ja reproduktiivset võimet samal või suuremal määral, kui inimesel. Suguküpsedel loomadeli see toime pöörduv. Toime ei olnud pöörduv juveniilsetel

loomadel, kellele manustati linesoliidi suguküpsemise perioodil. Isasrottidel leiti sperma morfoloogia muutusi testistes ja epiteelirakkude hüpertroofiat ning hüperplaasiat epididüümises. Linesoliid näib mõjutavat rottide spermatoosoidide küpsemist. Testosterooni lisamine ei omanud siinkohal positiivset efekti. Koertel, keda raviti 1 kuu vältel, ei esinenud epididümaalset hüpertroofiat, ehkki ilmnes samuti muutusi prostata kaalus, testistes ja epididüümises.

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes hiirtel ja rottidel ei leitud teratogeenset toimet annustes, mis on 4 korda suuremad või võrdsed inimese annusega. Samasugused linesoliidi kontsentratsioonid põhjustasid hiirtel maternaalset toksilisust ja see oli seotud loodete suurenenud suremuse, sealhulgas tiinuse täieliku katkemise, loote kehakaalu vähenemise ja normaalse geneetilise predispositsiooni halvenemisega sternaalsete variatsioonide tekkele. Rottidel täheldati kergekujulist toksilisust emasloomadel annustega, mis olid väiksemad kui kliiniliselt kasutatavad annused. Leiti ka mõningast lootetoksilisust, mis avaldus loote kehakaalu vähenemises, rinnaluulülilide luustumishäirete, poegade elulemuse vähenemise ja tiinuse aja kerge pikenedena.

Rottidel vähenes poegade elulemus ja esines mõningast tiinuse kulu aeglustumist. Samade rotipoegade tiinuse ajal manustatud linesoliid põhjustas annusest sõltuvaid, pöörduvaid preimplantatsioonihäireid. Väikestes annustes (0,06-kordse inimestel oodatava ekspositsiooni korral – lähtudes AUC-dest) vähendas ravim küülikutel sünnikaalu ainult siis, kui toksilised toimed ilmsid ka emasloomal (kliinilised sümptomid, kehakaalu ja toidutarbimise vähenemine). On teada, et see loomaliik on antibiootikumide suhtes tundlik.

Linesoliid ja selle metaboliidid erituvad imetavate rottide piima ja täheldatud kontsentratsioonid olid kõrgemad kui nende vereplasma kontsentratsioonid.

Linesoliid põhjustas rottidel ja koertel mööduvat müelosupressiooni.

Rottidel täheldati pärast 6-kuulist linesoliidi suukaudset manustamist annustes 80 mg/kg ööpäevas pöörduvat ja minimaalset kuni kergelt istmikunärvi aksonite degeneratsiooni; minimaalset istmikunärvi degeneratsiooni täheldati selliste annuste puhul ühel isasloomal ka kolmandal kuul toimunud lahangul. Nägemisnärvi degeneratsiooni hindamiseks viidi läbi perfusioonil fikseeritud kudede õrn morfoloogiline hindamine. Pärast 6-kuulist ravimi kasutamist täheldati minimaalset kuni mõõdukat nägemisnärvi degeneratsiooni kahel isasel rotil kolmest, kuid et leid oli akuutse iseloomuga ja asümmeetriline, oli selle otsene seos ravimi kasutamisega ebaselge. Täheldatud nägemisnärvi degeneratsioon oli mikroskoopiliselt võrreldav spontaanse unilateraalse nägemisnärvi degeneratsiooniga, mida täheldati vananevatel rottidel ja seda võis süvendada tavapärase keskkonna muutus.

Prekliinilised andmed, mis põhinevad tavalistel korduva annuse toksilisuse ja genotoksilisuse uuringutel, ei sisalda lisaks andmeid, mida poleks juba käsitletud ravimi omaduste kokkuvõtte erinevates peatükkides. Kartsinogeensust/onkogeensust pole seni uuritud, arvestades lühiajalist manustamist ja genotoksilisuse puudumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glükoosmonohüdraat
Naatriumtsitraat (E331)
Veevaba sidrunhape (E330)
Vesinikkloriidhape (E507)
Naatriumhüdrosiid (E524)
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Lisandeid ei tohi lahusesse lisada. Kui linesoliidi on vaja manustada koos teiste ravimitega, tuleb iga ravim manustada eraldi, vastavalt teiste ravimite manustamisreeglitele. Kui sama infusioonisüsteemi tuleb kasutada mitme ravimi järjestikuseks infusiooniks, tuleb süsteem enne ja pärast linesoliidi manustamist läbi voolutada sobiva infusioonilahusega (vt lõik 6.6).

Zyvoxidi infusioonilahusel esineb füüsikaline sobimatus järgnevate ühenditega: amfoteritsiin B, kloorpromasiinvesinikkloriid, diasepaam, pentamidiinisetionaat, erütromütsiinlaktobionaat, fenütoiinnaatrium ja sulfametoksasool/trimetoprim. Keemiline sobimatus esineb tseftriaksoonnaatriumiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kujul 3 aastat.

Pärast avamist: kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühekordseks kasutamiseks ette nähtud kasutusvalmis, lateksivabad, mitmekihilised, polüolefiinkilest infusioonikotid (Excel või Freeflex), mis on suletud fooliumlaminaadist välispakendisse.

Infusioonikott 300 ml lahust; pakitud karpi. Iga karp sisaldab 10 infusioonikotti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Eemaldage kaitseriba vahetult enne kasutamist, seejärel kontrollige koti hermeetilisust, pigistades ühe minuti vältel tugevalt kotti. Kui kott laseb läbi, ärge seda kasutage steriilsuse võimaliku puudumise tõttu. Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida ning manustada tohib ainult selget, tükikesteta lahust. Ärge kasutage kotte järjest ühendatuna. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Ärge kasutage uuesti osaliselt kasutatud kotte.

Zyvoxidi infusioonilahust tohib kasutada koos järgmiste lahustega:

5% glükoosi infusioonilahus, 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahus, Ringerlaktaadi süstelahus (Hartmanni süstelahus).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

393802

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022