

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Linezolid Sandoz, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg linesoliidi.

INN: *Linezolidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni kahvatuvalge, ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmed pikkus 18,8 mm, laius 9,9 mm ja paksus 6,4 mm, ühel küljel märgistus „LZ600" ja teine külg on tasane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Haiglatekkene pneumoonia.
- Olmetekkkene pneumoonia.

Linesoliid on näidustatud olmetekkkese pneumoonia ja haiglatekkese pneumoonia raviks, mida põhjustavad või arvatakse, et põhjustavad linesoliidile tundlikud grampositiivsed mikroorganismid. Linesoliidi sobivuse määramisel tuleb arvesse võtta mikrobioloogiliste testide tulemusi või teavet antibakteriaalsete ainete suhtes resistentsuse esinemise kohta grampositiivsete bakterite hulgas (vastavate mikroorganismide kohta vt lõik 5.1).

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

- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Linesoliid on näidustatud naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide raviks ainult juhul, kui mikrobioloogiliste testidega on kindlaks tehtud, et infektsiooni põhjustajaks on grampositiivne bakter.

Linesoliid ei toimi gramnegatiivsete patogeenide poolt põhjustatud infektsioonide korral. Teadaolevate või võimalike samaaegsete gramnegatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide puhul tohib linesoliidi kasutada ainult siis, kui puuduvad teised ravivõimalused (vt lõik 4.4) ja samaaegselt rakendatakse ka gramnegatiivsete mikroorganismide vastast ravi.

Linesoliidi tohib määrata ainult haiglas ja pärast vastava eriala spetsialistiga, näiteks mikrobioloogiga või infektionistiga, konsulteerimist.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustamisel võib kasutada linesoliidi infusioonilahust, õhukese polümeerikattega tablette või suukaudset suspensiooni. Patsiendid, kes alustavad ravi parenteraalselt manustatava preparaadiga, võib hiljem üle viia ka suukaudsele manustamisele, kui see on kliiniliselt näidustatud. Sel juhul ei vaja annus kohandamist, kuna linesoliidi biosaadavus suukaudsel manustamisel on ligikaudu 100%.

Annustamine

Täiskasvanutele soovitatavad annused ja ravi kestus:

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

Järgnevad soovitused 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 efektiivsust ei ole enam kui 28 päeva kestva ravi korral kindlaks tehtud (vt lõik 4.4).

Infektsioonide korral, millega kaasneb baktereemia, ei ole vajalik soovitatavat raviannust või –kestust muuta.

Infektsioonid	Annus	Ravi kestus
Haiglatekkene pneumoonia	600 mg kaks korda ööpäevas	10...14 järjestikust päeva
Olmetekkene pneumoonia		
Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid	600 mg kaks korda ööpäevas	

Lapsed

Andmed linesoliidi ohutusest ja efektiivsusest lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aastat) on puudulikud ega võimalda anda soovitusi annustamise suhtes (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Seetõttu ei ole sellele vanusegrupile linesoliidi manustamine soovitatav kuni täiendavate andmete saamiseni.

Eakad patsiendid

Annus ei vaja kohandamist.

Neerupuudulikkusega patsiendid

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

Raske neerupuudulikkus ($CL_{CR} < 30$ ml/min):

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

Seetõttu tuleb raske neerupuudulikkusega patsientidel, kellele teostatakse hemodialüüsi, linesoliidi kasutada erilise ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab teoreetilise riski.

Tänaseni puuduvad kogemused linesoliidi kasutamisest patsientidel, kellele teostatakse pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) või mõnd muud alternatiivset neerupuudulikkuse ravimeetodit (muu kui hemodialüüs).

Maksapuudulikkusega patsiendid

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

Manustamisviis

Soovitav linesoliidi annus tuleb manustada suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Manustamistee: suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb veega tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Linesoliidi ei tohi kasutada patsiendid, kes kasutavad monoaminooksüdaas A või B inhibiitoreid (nt fenelisiin, isokarboksasiid, selegiliin, moklobemiid) või on nimetatud ravimeid kasutanud 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 mõnda järgnevatest ravimitest: serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (vt lõik 4.4), tritsüklilised antidepressandid, serotoniin 5-HT₁ retseptori agonistid (trüptaanid), otsese ja kaudse sümpatomimeetilise toimega ained (sh adrenergilised bronhodilataatorid, pseudoefedriin ja fenüülpropanoolamiin), vasopressiivsed ained (nt epinefriin, norepinefriin), dopaminergilised ained (nt dopamiin, dobutamiin), petidiin või buspiroon.

Loomkatsete andmed näitavad, et linesoliid ja tema metaboliidid võivad imenduda rinnapiima ning seetõttu tuleb enne ravi ja selle ajal rinnaga toitmine katkestada (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Linesoliidi kasutamisel on esinenud müelosupressiooni (sh aneemia, leukopeenia, pantsütopeenia ja trombotsütopeenia). Teadaolevatel juhtudel on pärast linesoliidiga ravi lõpetamist hematoloogilised näitajad saavutanud ravimi manustamiseelse taseme. Sellise toime ilmnemine näib olevat seotud ravi kestusega. Eakatel linesoliidiga ravitavatel patsientidel võib olla nooremate patsientidega võrreldes

suurem risk vere düskraasiate tekkeks. Trombotsütopeenia võib sagedamini ilmnedas raske neerupuudulikkusega haigetel, seoses dialüüsiga või ka ilma. Seetõttu on soovitatav vererakkude arvu hoolikalt jälgida patsientidel: kellel esineb eelnevalt aneemia, granulotsütopeenia või trombotsütopeenia; kes saavad kaasnevat ravi, mis võib langetada vere hemoglobiinitaset, vähendada vererakkude arvu või omada kõrvaltoimena mõju trombotsüütide hulgaile või funktsioonile; kellel on raske neerupuudulikkus; kes kasutavad linesoliidi enam kui 10...14 päeva. Sellistele haigetele tohib linesoliidi manustada ainult juhul, kui on võimalik hemoglobiinitaseme, vererakkude arvu ja trombotsüütide hulga pidev jälgimine.

Kui ravi ajal linesoliidiga ilmneb märkimisväärne müelosupressioon, tuleb ravikuur katkestada, v.a juhul, kui jätkamist peetakse absoluutselt vajalikuks. Ravi jätkamise korral tuleb kohaldada patsiendi vererakkude intensiivset jälgimist ja muid vajalikke meetmeid.

Lisaks on soovitatav iganädalaselt jälgida linesoliidiga ravi saavate patsientide täielikku verepilti (sh hemoglobiini tase, trombotsüüdid ning leukotsüütide koguhulk ja erivormid) olenemata nende algsest verepildist.

Ravimi tasuta kasutamise uuringutes (*compassionate use studies*) 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 28 päeva.

Turuletulekujärgselt on teatatud sideroblastilise aneemia juhtudest. Nendel juhtudel, kui haiguse puhkemise aeg oli teada, said kõik patsiendid linesoliidi ravi kauem kui 28 päeva. Enamus patsiente taastasid peale linesoliidiga ravi lõpetamist osaliselt või täielikult, olenemata sellest, kas nad said aneemia ravi või mitte.

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

Avatud uuringus täheldati raskete, kateetriga seotud intravaskulaarsete infektsioonidega ja linesoliidi ravi 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 algsest 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 patogeene ja sages surm gramnegatiivsete patogeene ning segainfektsioonide tagajärjel. Linesoliidi võib seega kasutada naha ja pehmete kudede tuisistunud infektsioonidega patsientidel ainult juhul, kui on teada või kahtlustatakse samaaegset gramnegatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsiooni ja ainult siis, kui puuduvad teised ravivõimalused (vt lõik 4.1). Sellisel juhul peab samaaegselt rakendama ka gramnegatiivsete mikroorganismide vastast ravi.

Antibiootikumiraviga seotud kõhulahtisus ja koliit

Peaaegu kõigi antibiootikumide, sealhulgas ka linesoliidi kasutamisel on täheldatud pseudomembranooset koliiti. Seetõttu tuleb haigete puhul, kellel tekib pärast ravi antibiootikumidega kõhulahtisus, arvestada eelpool nimetatud diagnoosiga. Kui haigel kahtlustatakse antibiootikumidest tingitud koliiti või on see kindlaks tehtud, tuleb ravi linesoliidiga lõpetada. Alustada tuleb vastavate ravivõtetega.

Peaaegu kõigi antibiootikumide, sealhulgas ka linesoliidi kasutamisel on täheldatud antibiootikumidest tingitud kõhulahtisust ja koliiti, sealhulgas pseudomembranooset koliiti ja

Clostridium difficile põhjustatud kõhulahtisust, kusjuures nende raskusaste on kõikunud kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppenud koliidijuhtudeni. Seetõttu tuleb eelpool nimetatud diagnoosiga arvestada haigete puhul, kellel tekib ravi ajal või pärast ravi linesoliidiga tõsine kõhulahtisus. Kui haigel kahtlustatakse antibiootikumidest tingitud kõhulahtisust või koliiti või kui see leiab kinnitust, tuleb ravi antibakteriaalse ravimiga, sealhulgas ka linesoliidiga lõpetada ning alustada koheselt vastavate ravivõtetega. Peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine on sellises olukorras vastunäidustatud.

Laktatsidoos

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud laktatsidoosist. Patsientidel, kellel tekivad linesoliidi kasutamisel metaboolse atsidoosi nähud ja sümptomid, nagu pidev iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, madal vesinikkarbonaatide sisaldus või hüperventilatsioon, tuleb kohe võtta kasutusele vastavad ravimeetmed. Laktatsidoosi ilmnemisel tuleb enne linesoliidi kasutamise jätkamist kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Mitokondrite funktsiooni häire

Linesoliid inhibeerib mitokondriaalse proteiini sünteesi. Kõrvaltoimed, nagu laktatsidoos, aneemia ja neuropaatia (nägemisnärv ja perifeerne) võivad ilmneda mainitud pärssimise tulemusena; need kõrvaltoimed esinevad sagedamini, kui ravimit kasutatakse kauem kui 28 päeva.

Serotoniinisündroom

Linesoliidi kasutamisel samal ajal koos serotonergiliste ravimite, näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) hulka kuuluvate antidepressantidega, on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest. 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, hüperpüreksia, hüperrefleksia ja koordinatsioonihäired. Serotoniinisündroomi nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda kas ühe või mõlema ravimi kasutamise lõpetamist, kaasuva serotonergilise ravi lõpetamisel võivad tekkida ärajätusümptomid.

Perifeerne ja nägemisnärv neuropaatia

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud perifeerses neuropaatiast, nägemisnärv neuropaatiast ja nägemisnärv põletikust, mis mõnikord progresseerub nägemise kaotuseni; need kõrvaltoimed on esinenud peamiselt patsientidel, keda on ravitud kauem kui maksimaalne soovitatud 28-päevane ravi kestus.

Kõikidele patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid nägemishäirete sümptomitest, näiteks nägemisteravuse muutustest, muutustest värvide nägemisel, nägemise ähmastumisest või nägemisvälja defektist. Sellistel juhtudel on soovitatav patsienti kohe uurida ja saata ta vajadusel silmaarsti juurde. Igal patsiendil, kes kasutab linesoliidi kauem kui soovitatud 28 päeva, tuleb regulaarselt kontrollida nägemist.

Kui tekib perifeerne või nägemisnärv neuropaatia, tuleb enne linesoliidi kasutamise jätkamist kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Risk neuropaatiate tekkeks võib olla suurem, kui linesoliidi kasutatakse patsientidel, kes kasutavad samaaegselt või on hiljuti kasutanud mükobakterite vastaseid ravimeid tuberkuloosi raviks.

Krambid

Linesoliidiga ravitud patsientidel on täheldatud krampe. Enamikel juhtudel olid patsientidel anamneesis krambid või esinesid soodustavad tegurid krampide tekkeks. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on varem krampe esinenud.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi inhibiitor (MAOI), kuid antibakteriaalses ravis kasutatavad annused ei avalda antidepressiivset mõju. Andmed ravimi koostoimete ja linesoliidi ohutuse kohta patsientidel, kellel on kaasuv haigus ja/või kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad põhjustada MAO inhibeerimise, on väga piiratud. Seetõttu soovitatakse linesoliidi kasutada sellistel juhtudel ainult siis, 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

Linesoliidi ravi mõju organismi normaalsele mikrofloorale ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Antibiootikumide kasutamine võib mõningatel juhtudel põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamise. Näiteks tekkis kliiniliste uuringute käigus ligikaudu 3%-l linesoliidi soovitatavates annustes saanud patsientidest ravimiga seotud kandidiaas. Kui superinfektsioon tekib ravi ajal, tuleb kasutusele võtta vastavad ravimeetmed.

Patsientide erirühmad

Raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb linesoliidi kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab teoreetilise riski (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske maksapuudulikkusega patsientidel soovitatakse linesoliidi kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab teoreetilise riski (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Isastel rottidel on täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele; selle tähtsus inimestele ei ole teada (vt lõik 4.6).

Kliinilised uuringud

Linesoliidi ohutust ja efektiivsust ei ole enam kui 28 päeva kestva ravi korral kindlaks tehtud. Kontrollitud kliinilistesse uuringutesse ei ole kaasatud patsiente, kellel on diagnoositud diabeetilised jalahaavandid, lamatised või isheemilised kahjustused, rasked põletused või gangreen. Seega andmed nende seisundite ravist linesoliidiga on piiratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi inhibiitor (MAOI). Andmed ravimi koostoimete ja linesoliidi ohutuse kohta patsientidel, kes saavad kaasvalt ravimeid, mis võivad põhjustada MAO inhibeerimise, on väga piiratud. Seetõttu soovitatakse linesoliidi kasutada sellistel juhtudel ainult siis, kui on võimalikud täpsemad uuringud ja jälgimine (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vererõhku tõstvad võimalikud koostoimed

Normaalse vererõhuga tervetel vabatahtlikel teostatud uuringud on näidanud, et linesoliid suurendab pseudoefedriini ja fenüülpropanoolamiinhüdrokloriidi poolt indutseeritud vererõhu tõusu. Linesoliidi koosmanustamisel pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiiniga tõusis süstoolne vererõhk 30...40 mmHg võrra, võrreldes 11...15 mmHg tõusuga ainult linesoliidi manustamisel, 14...18 mmHg tõusuga kas ainult pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiini manustamisel ja 8...11 mmHg tõusuga platseebo manustamisel. Hüpertensiivsete patsientidega ei ole sarnaseid uuringuid teostatud. Seega on soovitatav vasopressiivse toimega ravimite, sh dopaminergiliste ainete koosmanustamisel linesoliidiga nende annused hoolikalt tiitrida, et saavutada soovitud ravivastus.

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 serotoniinisündroomi tunnuseid (segasus, deliirium, rahutus, treemor, punetus, diafoores, hüperpüreeksia).

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

Linesoliidi kliinilisel kasutamisel koos serotonergiliste ravimite, näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-d) hulka kuuluvate antidepressantidega, 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 samaaegselt linesoliidi ja vähem kui 100 mg türamiini, ei tekkinud märkimisväärset vererõhu tõusu. See viitab, et soovituslikult tuleks vältida suure türamiinisaldusega toiduainete ja jookide ohtrat kasutamist (nt laagerdunud juust, pärmiekstraktid, mittedestilleeritud alkohoolsed joogid ja fermenteeritud tooted sojaubadest, nt sojakaste).

Tsütokroom P450 poolt metaboliseeritavad ravimid

Linesoliidi ei metaboliseerita tsütokroom P450 (CYP) ensüümsüsteemi vahendusel tuvastataval määral ja see ei inhibeeri inimese kliiniliselt oluliste CYP- isovormide (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aktiivsust. Sarnaselt ei indutseeri linesoliid P450 isoensüüme ka rottidel. Seetõttu ei ole linesoliidi kasutamisel koos CYP450 poolt indutseeritud ravimitega koostoimeid oodata.

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 8 päeva vältel. Rifampitsiin vähendas linesoliidi keskmist C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 21% [90% CI, 15; 27] ja 32% [90% CI, 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%. Senini on linesoliidi ja varfariini koosmanustamise kohta vähe andmeid, et hinnata nende leidude kliinilist tähtsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Linesoliidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk esineb ka inimestel.

Linesoliidi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik ja oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku ohu.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et linesoliid ja tema metaboliidid võivad imenduda rinnapiima ning seetõttu tuleb enne ravi alustamist ja selle ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Linesoliid vähendas pöörduvalt isaste rottide fertiilsust ja põhjustas sperma morfoloogia muutusi ligikaudu samade toimekontsentratsioonide puhul, nagu on oodata inimesel. Linesoliidi võimalik mõju meeste reproduktiivsele võimele ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada võimaliku pearingluse tekkest või nägemise halvenemise sümptomitest (kirjeldatud lõikudes 4.4 ja 4.8) ravi ajal linesoliidiga ning soovitada mõne nimetatud sümptomi esinemise korral mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Allolevas tabelis on ära toodud need kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes täheldati $\geq 0,1\%$ -l patsientidest või mida peeti tõsisteks. Mainitud uuringutes osales enam kui 2000 täiskasvanud patsienti, kellele manustati linesoliidi soovitatavaid annuseid kuni 28 päeva.

Kõrvaltoimeid tekkis ligikaudu 22%-l patsientidest, neist kõige sagedamini esines peavalu (2,1%), kõhulahtisus (4,2%), iiveldus (3,3%) ja kandidiaas (peamiselt oraalne [0,8%] ja vaginaalne [1,1%] kandidiaas; vt allpool tabelit). Ravi katkestamist nõudnud kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi ligikaudu 3% patsientidest.

Ravimi turuletuleku järgselt täheldatud täiendavad kõrvaltoimed on tabelis esitatud esinemissageduse kategooria all "teadmata", sest olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik nende tegelikku esinemissagedust hinnata.

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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kandidaas, suuõõne kandidaas, tupe kandidaas, seeninfektsioonid	Vaginiit		Antibiootikumidest tingitud koliit, sh pseudomembranoosne koliit*
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia*, neutropeenia, trombotsütopeenia* eosinofiilia		Müelosupressioon*, pantsütopeenia*, aneemia*†, sideroblastiline aneemia*
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired				Laktatsidoos*, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, maitsetundlikkuse häired (metalli maitse suus)	Pearinglus, hüpoteesia, paresteesia		Serotoniinisündroom**, krambid*, perifeerne neuropaatia*

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine*		Nägemisnärv neuropaatia*, nägemisnärv põletik*, nägemise kaotus*, nägemisteravuse muutused*, muutused värvide nägemisel*, nägemisvälja defekt*
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus		
Südame häired			Arütmia (tahhükardia)	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, flebiit, tromboflebiit	Transitoorsed isheemilised atakid	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Pankreatiit, gastriit, lokaliseeritud või üldine kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, düspepsia, glossiit, vedel väljaheide, stomatiit, keele värvuse muutus või muud häired		Hammaste pindmine värvimuutus
Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded; AST, ALT või leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Utrikaaria, dermatiit, diaforees, kihelus, lööve		Villilised nahalööbed, nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs, angioödem, alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Jääklämmastiku suurenemine	Polüuuria, kreatiniinisalduse suurenemine	Neerupuudulikkus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vulvovaginaalsed häired		

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Külmavärinad väsimus, palavik, suurenenud janutunne, lokaliseeritud valu		
Uuringud	<p><u>Keemilised muutused</u> LDH, kreatiniinkinaasi, lipaasi, amülaasi või täiskõhu tingimustes vere glükoosisalduse suurenemine. Üldvalgu-, albumiini-, naatriumi- või kaltsiumisisalduse vähenemine. Kaaliumi- või bikarbonaatide sisalduse suurenemine või vähenemine.</p> <p><u>Hematoloogilised muutused</u> Neutrofiilide või eosinofiilide sisalduse suurenemine. Hemoglobiini, hematokriti või erütrotsüütide hulga vähenemine. Trombotsüütide või leukotsüütide hulga suurenemine või vähenemine.</p>	<p><u>Keemilised muutused</u> Naatriumi- või kaltsiumisisalduse suurenemine. Glükoosisalduse vähenemine täiskõhu tingimustes. Kloriidide sisalduse suurenemine või vähenemine.</p> <p><u>Hematoloogilised muutused</u> Retikulotsüütide arvu suurenemine. Neutrofiilide arvu vähenemine.</p>		

* Vt lõik 4.4.

** Vt lõigud 4.3 ja 4.5.

† Vt allpool.

Tõsisteks tuleb lugeda järgmisi harva esinevaid linesoliidi kõrvaltoimeid: lokaliseeritud kõhuvalu, transitoorsed isheemilised atakid ja hüpertensioon.

† Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus linesoliidi manustati kuni 28 päeva, täheldati aneemiat vähem kui 0,1% patsientidest. Ravimi tasuta kasutamise programmis eluohtlike nakkuste ja kaasvate haigustega patsientidel tekkis aneemia 2,5% (33/1326) patsientidest, 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 (vanuses sünnist kuni 17 aastat) läbi viidud kliiniliste uuringute ohutusandmed näitavad, et linesoliidi ohutusprofiil lastel ei erine täiskasvanute omast.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist antidooti ei ole teada.

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

Soovitav on toetav ravi koos glomerulaarse filtratsiooni säilitamisega. 3-tunnise hemodialüüsi jooksul eemaldatakse ligikaudu 30% linesoliidist, kuid puuduvad andmed peritoneaaldialüüsi või hemoperfusiooni kohta. Linesoliidi kaks esmast metaboliiti eemalduvad samuti hemodialüüsi jooksul organismist mõningasel määral.

Toksilisuse tunnused rottidel, kes said linesoliidi annuses 3000 mg/kg ööpäevas, olid aktiivsuse vähenemine ja ataksia, samas kui koertel, keda raviti linesoliidiga annuses 2000 mg/kg ööpäevas, 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, oksasolidinon-antibiootikumide gruppi. See grupp on *in vitro* aktiivne aeroobsete grampositiivsete bakterite ja anaeroobsete mikroobide suhtes. Linesoliid inhibeerib ainulaadse mehhanismi abil selektiivselt bakterite valgusünteesi. Ta seondub bakteri ribosoomides (23S alaühikus 50S) ja pidurdab translatsiooniprotsessi olulise komponendi, funktsionaalse 70S algkompleksi teket.

Linesoliidi postantibiootiline toime *Staphylococcus aureus*'e suhtes oli *in vitro* ligikaudu 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 (MIK).

Murdepunktid

Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, 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 teatud tüüpi 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> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * C-rühma streptokokid G-rühma streptokokid Grampositiivsed anaeroobid: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Resistentsed mikroorganismid</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp.

*Kliiniline efektiivsus on näidatud tundlikel isolaatidel kinnitatud kliinilistes näidustustes.

Kuigi linesoliid on *in vitro* näidanud mõningast 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. Resistentsust linesoliidi suhtes on täheldatud enterokokkidel, *Staphylococcus aureus* 'el ja koagulaasnegatiivsetel stafülokokkidel. Seda on tavaliselt seostatud pikaajaliste ravikuuride ja proteesimaterjalide või dreanimata abstsesside olemasoluga. Kui haiglas puututakse kokku antibiootikumide suhtes resistentsete organismidega, on oluline rõhutada nakkuste järelevalvepoliitikat.

Teave kliinilistest uuringutest

Uuringud lastel

Avatud uuringus lastel vanuses sünnist kuni 11 aastat võrreldi linesoliidi (annuses 10 mg/kg iga 8 tunni järel) tõhusust vankomütsiiniga (annuses 10...15 mg/kg iga 6...24 tunni järel) nakkuste ravis, mille tekitajad olid kahtlustatavalt või tõestatult resistensed grampositiivsed mikroobid (sh haiglatekkene pneumoonia, tüsistunud 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%CI: -4,9; 14,6).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Linezolid Sandoz 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 ristuvast uuringus) on täielik (ligikaudu 100%). Toit ei mõjuta imendumist olulisel määral ning suu kaudu manustatava suspensiooni imendumine toimub sarnaselt õhukese polümeerikattega tablettidega.

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

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

Jaotumine

Jaotusruumala tervetel täiskasvanutel 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 epiteelkoos ja alveolaarrakkudes oli vastavalt 4,5 :1,0 ja 0,15 :1,0; mõõdetuna püsitasakaalu C_{max} staadiumis. Ventrikulaar-peritoneaalšundi 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. Eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 5...7 tundi.

Mitterenaalset kliirensit esineb ligikaudu 65% linesoliidi kogukliirensist. Linesoliidi 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 eritumise poolväärtusajajas.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkusega patsiendid

Pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raske 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 kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega haigetel.

24-st raske neerupuudulikkusega patsiendist 21-l, kes olid regulaarsel hemodialüüsil, oli pärast mõnepäevast linesoliidi manustamist kahe peamise metaboliidi tase organismis ligikaudu 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).

Maksapuudulikkusega patsiendid

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

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

Linesoliidi ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel ning noorukitel (alla 18-aastased) ei ole piisavalt andmeid ja seetõttu ei soovitata sellel vanusegrupil linesoliidi kasutada (vt lõik 4.2). Ohutu ja efektiivse annuse kindlaks tegemiseks on vaja teha täiendavad uuringud. Farmakokineetilised uuringud näitavad, et pärast ühekordset ja korduvat manustamist lastele (vanuses 1 nädal kuni 12 aastat) 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 (vanuses 12 kuni 17 aastat) oli linesoliidi farmakokineetika samasugune kui täiskasvanutel pärast 600 mg annuse manustamist. 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

konsentratsioone või need püsisid väga lühikest aega. Seetõttu ei ole linesoliidi empiirilise kasutamise kesknärvisüsteemi nakkusega laste raviks soovitatav.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel vanuses 65 aastat ja vanemad ei muutu linesoliidi farmakokineetika märkimisväärselt.

Naispatsiendid

Jaotusruumala on naistel mõnevõrra väiksem kui meestel ja keskmine kliirens on ligikaudu 20% väiksem arvestatuna kehakaalu suhtes. Plasmakonsentratsioonid on naistel mõnevõrra kõrgemad, mille põhjuseks võib osaliselt olla kehakaalu erinevus. Kuna linesoliidi peamine poolväärtusaeg naistel ja meestel siiski oluliselt ei erine, ei ole tõenäoline linesoliidi plasmakonsentratsiooni 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 inimesele ligikaudselt võrdsete ekspositsioonide juures. Suguküpsetel loomadel oli see toime pöörduv. Toime ei olnud siiski pöörduv juveniilsetel loomadel, kellele manustati linesoliidi peaaegu kogu suguküpsemise perioodi vältel. Täiskasvanud isastel rottidel leiti sperma morfoloogia muutusi testistes ja epiteelirakkude hüpertroofiat ning hüperplasiat epididüümis. Linesoliid näib mõjutavat rottide spermatoosoidide küpsemist. Testosterooni lisamine ei omanud siinkohal positiivset efekti. Koertel, keda raviti 1 kuu vältel, ei esinenud epididümaalset hüpertroofiat, ehkki ilmnis samuti muutusi prostata kaalus, testistes ja epididüümis.

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes hiirtel ja rottidel ei leitud teratogeenset toimet annustes, mis on 4 korda suuremad või võrdsed inimese vastava annusega. Samasugused linesoliidi kontsentratsioonid põhjustasid hiirtel maternaalset toksilisust ja olid 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 vähenemise, rinnaluulülide luustumishäirete, poegade elulemuse vähenemise ja tiinuse aja kerge pikenedisena. Samade rotipoegade tiinuse ajal manustatud linesoliid põhjustas annusest sõltuvaid, pöörduvaid preimplantatsioonihäireid koos vastavalt fertiilsuse vähenemisega. Väikestes annustes (0,06-kordse inimestel oodatava ekspositsiooni korral – lähtudes AUC-dest) vähendas ravim küülikutel sünnikaalu ainult siis, kui toksilised toimed ilmnisid 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 emaslooma vereplasma kontsentratsioonid.

Linesoliid põhjustas rottidel ja koertel mööduvat müelosupressiooni.

Rottidel täheldati pärast 6-kuulist linesoliidi suukaudset manustamist annustes 80 mg/kg ööpäevas pöördumatut ja minimaalset kuni kergest 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.

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse prekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks nendele, mida on käsitletud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes. Kartsinogeensust ega onkogeensust pole seni uuritud, arvestades lühiajalist manustamist ja genotoksilisuse puudumist senistes uuringutes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Abiained (tableti sisu):

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumtärklisglükolaat tüüp A
Hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat

Abiained (tableti kate):

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC// Al blister:

10, 10 (10x1), 20, 28, 30, 50, 60, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

852414

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018