

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Linezolid Accord 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 600 mg linesoliidi.

INN. *Linezolidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 0,82 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni tuhmvalge, ovaalne, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille pikkus on ligikaudu 18,5 mm ja laius 9,5 mm ning mille ühel küljel on pressitud märgistus "EQ1" ja teine küljel on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Haiglatekkene pneumoonia.
- Olmetekkene pneumoonia.

Linesoliid on näidustatud olmetekkese ja haiglatekkese pneumoonia raviks täiskasvanutel, 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 täiskasvanutel **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, nt mikrobioloogi või infektionistiga, konsulteerimist.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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 peroraalsel manustamisel on ligikaudu 100%.

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 osutada võimalikuks ka lühem ravikuur, kuid selle kohta puuduvad kliiniliste uuringute andmed.

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

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

Soovitatavad annused infusioonilahuse ja tablettide/suukaudse suspensiooni graanulite kasutamisel on samad ning on toodud alljärgnevas tabelis:

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

Lapsed:

Linesoliidi ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses kuni 18 aastat) ei ole kindlaks tehtud. 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.

Neerukahjustus:

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

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

Annust ei ole vaja muuta. 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.

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

Maksakahjustus:

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

Manustamisviis

Soovitatav linesoliidi annus tuleb manustada suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Manustamistee: suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Linesoliidi ei tohi kasutada patsiendid, kes kasutavad monoamiinooksüdaas A või B inhibiitoreid (nt fenelsiin, 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, feokromotsüstoom, 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 ravi 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 ilmumine näib olevat seotud ravi kestusega. Eakatel linesoliidiga ravitavatel patsientidel võib olla nooremate patsientidega võrreldes suurem risk vere düskraasiate tekkeks. Trombotsütopeenia võib sagedamini ilmneda raske

neerupuudulikkusega haigetel, seoses dialüüsiga või ka ilma. Seetõttu on soovitatav trombotsüütide arvu hoolikalt jälgida patsientidel, kellel esineb eelnevalt aneemia, granulotsütopeeniat või trombotsütopeeniat; kes saavad kaasnevat ravi, mis võib langetada vere hemoglobiinisisaldust, vähendada trombotsüütide arvu või omada kõrvaltoimena mõju vererakkude hulga või funktsioonile; kellel on raske neerupuudulikkus; kes kasutavad linesoliidi enam kui 10...14 päeva. Sellistele haigetele tohib linesoliidi manustada ainult juhul, kui on võimalik hemoglobiinisisalduse, vererakkude arvu ja trombotsüütide hulga pidev jälgimine.

Kui ravi ajal linesoliidiga 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.

Lisaks on soovitatav igapäevaselt 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. 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 linesoliidiga 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 patogeenide 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 patogeene ja saenes surm gramnegatiivsete patogeenide ning segainfektsioonide tagajärjel. Linesoliidi võib seega kasutada naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonidega patsientidel ainult juhul, kui on teada või kahtlustatakse samaaegset gramnegatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsiooni ja ainult siis, kui alternatiivseid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 4.1). Sellisel 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 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 ravivõtete. Seedetrakti peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine on sellises olukorras vastunäidustatud.

Laktatsidoos

Linesoliidi kasutamisel on teatatud laktatsidoosi juhtudest. Patsientidel, kellel tekivad linesoliidi kasutamisel metaboolse atsidoosi nähud ja sümptomid, nagu pidev iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, madal bikarbonaatide sisaldus või hüperventilatsioon, tuleb kohe võtta kasutusele vastavad ravimeetmed. Laktatsidoosi tekkimisel tuleb kaaluda linesoliidiga ravi jätkamisest oodatava kasu ja atsidoosiga seotud võimalike riskide suhet.

Mitokondrite funktsioonihäire

Linesoliid inhibeerib valkude sünteesi mitokondrites. Antud inhibeerimise tulemusel võivad tekkida sellised kõrvaltoimed, nagu laktatsidoos, aneemia ja neuropaatia (nägemisnärv ja perifeerne neuropaatia); 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, hüperpürektsia, hüperrefleksia ja koordinatsioonihäired. Serotoniinisündroomi nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda kas ühe või mõlema ravimi kasutamise lõpetamist, kaasuva serotonergilise ravi lõpetamiselt võivad tekkida ärajätusümptomid.

Perifeerne ja nägemisnärv neuropaatia

Linesoliidiga 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 nägemishäirete sümptomitest, nagu nägemisteravuse muutused, värvide nägemise muutused, ähmane nägemine või nägemisvälja defektid. Sellistel juhtudel on soovitatav patsienti kohe uurida ja vajadusel suunata silmaarstile. Kui patsiendid võtavad linesoliidi kauem, kui on soovitatav 28-päevane raviperiood, tuleb nende nägemisfunktsiooni regulaarselt kontrollida.

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

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

Krambid

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud krampidest. Enamikul juhtudest on need esinenud patsientidel, kellel on anamneesis krambihood või soodustavad tegurid krambihooegade tekkeks. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on esinenud krampe.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitor, kuid antibakteriaalses ravis kasutatavad annused ei avalda antidepressiivset efekti. 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 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 soovitatavaid 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 lõigud 4.2 ja 5.2).

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

Viljakuse vähenemine

Täiskasvanud isastel rottidel vähendas linesoliid pöörduvalt fertiilsust ning põhjustas sperma arenguhäireid annuses, mis on võrreldav inimeste annustega. Linesoliidi võimalik 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 olid diabeetilised jalakahjustused, lamatised või isheemilised kahjustused, rasked põletused või gangreen. Seetõttu on linesoliidi kasutamise kogemus antud seisundite ravis piiratud.

Allergilised reaktsioonid sojaletsitiiniga:

Linesoliidi tablett sisaldab sojaletsitiini. Sojaletsitiin võib põhjustada allergilisi reaktsioone patsientidel, kes on allergilised sojale.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi inhibiitor (MAOI). Andmed ravimi koostoimete ja 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).

Võimalikud koostoimed, mis tõstavad vererõhku

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 dopamiinergiliste 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, 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 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 ta 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% usalduspiirid: 15; 27] ja 32% [90% usalduspiirid: 27; 37]. Selle koostoime tekkepõhjus ja kliiniline tähendus ei ole selge.

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

Andmed linesoliidi kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk esineb ka inimestel.

Linesoliidi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui see on hädavajalik, st oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku ohu.

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsetes põhjustas linesoliid viljakuse vähenemist (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. Neil tuleb soovitada mis tahes 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 soovitataves annustes kuni 28 päeva vältel, täheldatud kõrvaltoimed koos sagedustega.

Kõige sagedamini oli teatatud diarröast (8,4%), peavalust (6,5%), iiveldusest (6,3%) ja oksendamisest (4,0%).

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

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

Ravi ajal linesoliidiga on täheldatud ja teatatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest 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 ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	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 ($< 1/10\ 000$)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kandidiaas, suu kandidiaas, tupe kandidiaas, seeninfektsioonid	Vaginiit	Antibiootikumidest tingitud koliit, sh pseudo-membranoosne koliit*		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia* [†]	Leukopeenia*, neutropeenia, trombotsütopeenia*, eosinofiilia	Pantsütopeenia*		Müelosupressioon*, sideroblastiline aneemia*
Immuunsüsteemi häired					Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüponatreemia			Laktatsidoos*
Psühhiaatrilised häired	Unetus				
Närvisüsteemi häired	Peavalu, maitsetundlikkuse häired (metalli maitse suus), pearinglus	Krambid*, hüpesteesia, paresteesia			Serotoniin-sündroom**, perifeerne neuropaatia*
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine*	Nägemisvälja defekti muutus*		Nägemisnärv neuropaatia*, nägemisnärv neuriit*, nägemise kaotus*, nägemisteravuse muutus*, värvinägemise muutus*
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus			
Südame häired		Arütmia (tahhükardia)			

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Transitoorne isheemiline atakk, flebiit, tromboflebiit			
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lokaliseeritud või üldine kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia	Pankreatiit, gastriit, kõhupuhitus, suukuivus, glossiit, vedel väljaheide, stomatiit, keele värvuse muutus või muud häired	Hammaste pindmine värvimuutus		
Maksa ja sapiteede häired	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes, ASAT, ALAT või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Üldbilirubiini-sisalduse suurenemine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahasügelus, nahalööve	Urtikaaria, dermatiit, diaforees			Villilised nahalööbed, nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs, angioödeem, alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine	Neerupuudulikkus, kreatiniinisalduse suurenemine, polüuuria			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vulvovaginaalsed häired			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, lokaalne valu	Külmavärinad, väsimus, süstekoha valu, suurenenud janutunne			
Uuringud	<u>Keemilised</u> LDH, kreatiniin-kinaasi, lipaasi, amülaasi või vere glükoosisalduse suurenemine täiskõhu tingimustes. Üldvalgu-, albumiini-, naatriumi- või kaltsiumisisalduse vähenemine. Kaaliumi- või bikarbonaatide-	<u>Keemilised</u> Naatriumi- või kaltsiumisisalduse suurenemine. Glükoosisalduse vähenemine täiskõhu tingimustes. Kloriididesalduse suurenemine või vähenemine <u>Hematoloogilised</u> Retikulotsüütide arvu suurenemine.			

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
	sisalduse suurenemine või vähenemine. <u>Hematoloogilised</u> Neutrofiilide või eosinofiilide sisalduse suurenemine. Hemoglobiini, hematokriti või erütrotsüütide hulga vähenemine. Trombotsüütide või leukotsüütide hulga suurenemine või vähenemine.	Neutrofiilide arvu vähenemine.			

* Vt lõik 4.4

** Vt lõigud 4.3 ja 4.5

† Vt allpool

Tõsisteks tuleb lugeda järgmisi harva esinevaid linesoliidi kõrvaltoimeid: lokaliseeritud kõhuvalu, transitoorne isheemiline atakk ja hüpertensioon.

† Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus linesoliidi manustati kuni 28 päeva, täheldati aneemiat 2,0% patsientidest. Ravimi tasuta kasutamise programmis eluohtlike nakkuste ja kaasuvate haigustega patsientidel tekkis aneemia 2,5% (33/1326) patsientidel, 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 (vastündinud kuni 17-aastased) 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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 hemodialüüsil organismist mõningasel määral.

Rottidel, kes said linesoliidi annuses 3000 mg/kg ööpäevas, tekkisid toksilisuse tunnused, nagu aktiivsuse vähenemine ja ataksia, samas kui koortel, keda raviti linesoliidiga annuses 2000 mg/kg ööpäevas, tekkisid oksendamine 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, inhibeerides ainulaadse mehhanismi abil selektiivselt bakterite valgusünteesi. Linesoliid 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

Tundlikud mikroorganismid

Grampositiivsed aeroobid:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Koagulaasnegatiivsed stafülokokid

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

C-rühma streptokokid

G-rühma streptokokid

Grampositiivsed anaeroobid:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Resistentsed mikroorganismid

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas 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 resistentsed 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% usalduspiirid: -4,9; 14,6].

5.2 Farmakokineetilised omadused

Linesoliid 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 biosaadavus (suukaudne ja veenisine manustamine ristuvast uuringus) on täielik (ligikaudu 100%). Toit ei mõjuta imendumist olulisel määral ja suukaudse suspensiooni manustamisel on imendumine sama õhukese polümeerikattega tablettidega.

Linesoliidi vereseerumi C_{max} ja C_{min} (keskmine ja [SD]) on intravenoosel manustamisel kaks 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 epiteelkoes ja alveolaarrakkudes oli vastavalt 4,5 :1,0 ja 0,15 :1,0; mõõdetuna püsitasakaalu C_{max} staadiumis. Ventrikulaar-peritoneaaltsundi 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: aminoetoksüüläädikhappe 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 aminoetüüläädikhappe 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% muutumatu kujul ja 10% PNU-142300 metaboliidina. Väljaheites ei ole linesoliidi muutumatu 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

Neerukahjustus: Pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raske neerupuudulikkusega (kreatiini 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-l raske neerupuudulikkusega patsiendil, kellest 21 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).

Maksakahjustus: 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 märkimisväärsed toimet linesoliidi metabolismile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed (<18-aastased): Linesoliidi ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel ning noorukitel (<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 (1-nädala kuni 12-aastased) 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 vastsündinutel suurenes linesoliidi süsteemne kliirens (põhinedes kilogrammil kehamassi kohta) esimestel elunädalatel kiiresti. Seetõttu on vastsündinutel, 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-aastased) 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: Linesoliidi farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt eakatel patsientidel vanuses 65 aastat ja rohkem.

Naispatsiendid: Jaotusruumala on naistel mõnevõrra väiksem kui meestel ja keskmine kliirens on ligikaudu 20% väiksem arvestatuna kehakaalu suhtes. Plasmakontsentratsioonid 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 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 inimesele ligikaudselt võrdsete ekspositsioonide juures. Suguküpsetel loomadel oli see toime pöörduv. Toime ei olnud siiski pöörduv juveniilsetel loomadel, kellele manustati linesoliidi peaaegu kogu suguküpsemise perioodil.

Täiskasvanud isastel rottidel leiti sperma morfoloogia muutusi testistes ja epiteelirakkude hüpertroofiat ning hüperplaasiat epididüümis. Linesoliid näib mõjutavat rottide spermatoosidide küpsemist. Testosterooni lisamine ei omanud siinkohal positiivset efekti. Koortel, keda raviti 1 kuu vältel, ei esinenud epididümaalset hüpertroofiat, ehkki ilmnes 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 vähenemises, rinnaluulülide luustumishäirete, poegade elulemuse vähenemise ja tiinuse aja kerge pikenemisena. 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 lakteerivate 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 kerget 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 ei ole seni uuritud, arvestades lühiajalist manustamist ja genotoksilisuse puudumist senistes uuringutes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdrosüpropüültselluloos-L
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud
Titaandioksiid (E171)
Talk
Letsitiin (soja)
Ksantaankummi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: HDPE-pakend, 90 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Linezolid Accord 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval alumiinium-alumiinium blistrites karbis või HDPE-pudelis. HDPE-pudelid on varustatud valge läbipaistmatu polüpropüleenist lastekindla korgiga (induktsioonkattega) ja kuivatusainega.

Iga karp alumiinium-alumiinium blistritega sisaldab 1, 10, 20, 30, 50, 60 või 100 tabletti.
Iga HDPE-pudel sisaldab 10, 30 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

893215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.10.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020