

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Linezolid Noramed 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:

Üks ml lahust sisaldab 0,38 mg naatriumi ja 45,67 mg glükoosi (glükoosmonohüdraadina).

300 ml lahust sisaldab 114 mg naatriumi ja 13700 mg glükoosi (glükoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus, osakestevaba.

Isotooniline, selge, värvitu kuni kollakas lahus.

Osmolaarsus: 285 mOsmol/l kuni 330 mOsmol/l.

pH vahemikus 4,50 ja 5,10.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haiglatekkene pneumoonia.

Olmettekene pneumoonia.

Linesoliid on näidustatud olmetekkese pneumoonia 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 mikroorganismide 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 mikroorganism.

Gramnegatiivsete patogeenide poolt põhjustatud infektsioonide korral linesoliid ei toimi. 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 haiglatingimustes ja pärast vastava eriala spetsialistiga (nt mikrobioloog või infektsionist) konsulteerimist.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi alustamisel võib kasutada linesoliidi infusioonilahust, tablette või suukaudset suspensiooni.

Patsiendid, kes alustavad ravi parenteraalselt manustatava preparaadiga, võib hiljem üle viia suukaudsele manustamisele, kui see on kliiniliselt näidustatud. Sel juhul ei vaja annus kohandamist, kuna linesoliidi biosaadavus suukaudsel manustamisel on ligikaudu 100%.

Täiskasvanutele soovitatavad annused ja ravi kestus:

Ravikuuri kestus sõltub haiguse tekitajast, infektsioonikohast ja -raskusest ning patsiendi ravivastusest. Järgnevad soovitused ravi kestuse suhtes kajastavad kliiniliste ravimiuuringute 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 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 tablettide/suukaudse suspensiooni graanulite kasutamisel on samad ning on toodud alljärgnevas tabelis:

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

Lapsed:

Linesoliidi ohutus ja efektiivsus lastel (<18-aastased) ei ole 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.

Neerukahjustus:

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

Raske neerupuudulikkus (st CLCR < 30 ml/min):

Annust ei ole vaja kohandada. 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 ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski. 3-tunnise hemodialüüsi vältel eemaldatakse ligikaudu 30% linesoliidi annusest, mistõttu tuleb vastavat ravi saavatel patsientidel 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 mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb raske neerupuudulikkusega patsientidel, kellele teostatakse hemodialüüsi, linesoliidi kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski. Siiani 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 on piiratud, mistõttu tuleb linesoliidi nendel patsientidel kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis:

Soovitav linesoliidi annus manustatakse intravenoosselt 2 korda ööpäevas.

Manustamisviis: intravenoosne.

Infusioonilahus tuleb manustada 30 kuni 120 minuti jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus linesoliidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Juhul, kui puuduvad vahendid vererõhu püsivaks jälgimiseks, ei tohi linesoliidi manustada patsientidele, kellel on alljärgnev kliiniline seisund või kes saavad järgnevat kaasnevat ravi:

- patsiendid, kellel on ravile allumatu hüpertensioon, feokromotsütoom, kartsinoid, türeotoksikoos, bipolaarne depressioon, skisoafektiivne häire, äge segasusseisund.
- patsiendid, kes võtavad järgmisi ravimeid: 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.

Loomkatsed viitavad, et linesoliid ja tema metaboliidid võivad erituda rinnapiima ning seetõttu tuleb enne ravi ja selle ajal rinnaga toitmine lõpetada (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Linesoliidi saanud patsientidel on teatatud müelosupressiooni (sh aneemia, leukopeenia, pantsütopeenia ja trombotsütopeenia) tekkest. Teadaolevatel juhtudel on pärast linesoliidravi 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 ilmuda raske 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 raske neerupuudulikkus ja kes kasutavad linesoliidi kauem kui 10...14 päeva. Sellistele 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, v.a juhul, kui jätkamist peetakse absoluutselt vajalikuks. Ravi jätkamise korral tuleb kohaldada patsiendi vererakkude hulga intensiivset jälgimist ja teisi vajalikke meetmeid. Samuti on soovitatav linesoliidi saavatel patsientidel iganädalaselt jälgida patsiendi täielikku verepilti (sh hemoglobiin, trombotsüüdid, leukotsüütide koguhulk ja erivormid) sõltumata sellest, millised olid algnäidud. Ravimi tasuta kättesaadavuse programmiga kaasnevates 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. Enamus patsiente paranes aneemiast pärast ravi lõpetamist linesoliidiga täielikult või osaliselt olenemata sellest, kas nad said aneemia ravi või mitte.

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

Linesoliidi samaaegsel kasutamisel koos serotonergiliste ravimite, näiteks 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. Sellisel juhul tuleb patsiente hoolikalt jälgida serotoniinisündroomi nähtude ja sümptomite suhtes, nagu kognitiivne düsfunktsioon, hüperpüreeksia, hüperrefleksia ja koordinatsioonihäired. Serotoniinisündroomi nähtude või sümptomite tekkimisel, peab arst otsustama ühe või mõlema ravimi kasutamine lõpetada; serotonergilise ravi lõpetamisel, võivad ilmneda võõrutusnähud.

Perifeerne ja nägemisnärvide neuropaatia

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud perifeersest neuropaatiast ja nägemisnärvide 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 nõustada teatama nägemise halvenemise sümptomitest, nagu nägemisteravuse või värvide nägemise muutused, ähmane nägemine või nägemisvälja defektid. Sellistel juhtudel on vajalik viivitamatu seisundi hindamine ja vajadusel suunamine silmaarstile. Kui patsiendid võtavad linesoliidi kauem, kui soovitatava 28-päevase raviperioodi, tuleb nende nägemisfunktsiooni regulaarselt hinnata. Perifeerse või nägemisnärvide neuropaatia tekkimisel tuleb kaaluda linesoliidiga ravi jätkamisest saadava kasu ja võimalike riskide vahekorda. Neuropaatia tekkerisk võib olla suurem linesoliidi kasutamisel patsientidel, kes võtavad või on hiljuti võtnud mükobakterite vastaseid ravimeid tuberkuloosi raviks.

Krambihood

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud krambihoogudest. Enamikul nendest juhtudest on ka anamneesis teatud krambihoogudest või vastavatest riskiteguritest. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on varem esinenud krambihooge.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi inhibiitor (MAOI), kuid antibakteriaalses ravis kasutatavad annused ei avalda antidepressiivset toimet. Piiratud andmeid on ravimi koostoimete ja ohutuse kohta patsientidel, kellel võib esineda MAO inhibeerimise seisund ja/või kaasub ravi MAO inhibiitoritega. Seetõttu soovitatakse 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. Näiteks koges kliiniliste uuringute käigus ligikaudu 3% linesoliidi soovitatavates annustes saanud patsientidest raviga seotud kandidiaasi. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta vastavad ravimeetmed.

Patsientide erirühmad

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 võib linesoliidi kasutada üksnes juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid (vt lõigud 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 esinesid diabeetilised jalakahjustused, lamatised või isheemilised kahjustused, rasked põletused või gangreen. Seetõttu on linesoliidi kasutamise kogemus nende seisundite ravis piiratud.

Abiained

1 ml infusioonilahust sisaldab 45,67 mg glükoosi (glükoosmonohüdraadina) või 13700 mg glükoosi (glükoosmonohüdraadina) annuses (300 ml). Sellega tuleb arvestada suhkurtõvega patsientidel või mõne muu seisundi korral, millega on seotud glükoosi talumatus. 1 ml lahust sisaldab samuti 0,38 mg (114 mg/300 ml) naatriumi. Naatriumisisaldust tuleb arvesse võtta piiratud naatriumisisaldusega dieedil olevatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi inhibiitor. Andmed linesoliidi koostoimete ja ohutuse kohta patsientidel, kellel teostatakse kaasnevat ravi ainetega, mis võivad põhjustada MAO inhibeerimise, on piiratud. Seetõttu ei ole linesoliidi kasutamine nendel juhtudel soovitatav, välja arvatud juhul, kui on võimalikud patsiendi täpsemad uuringud ja jälgimine (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Võimalikud koostoimed, mis tõstavad vererõhku

Normaalse vererõhuga tervetel vabatahtlikel suurendas linesoliid pseudoefedriini ja fenüülpropanoolamiinvesinikkloriidi poolt indutseeritud vererõhu tõusu. Linesoliidi samaaegsel manustamisel koos pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiiniga tõusis süstoolne rõhk aga 30...40 mmHg võrra, linesoliidi manustamisel 11...15 mmHg võrra, ainult pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiini manustamisel 14...18 mmHg ning platseebo manustamisel 8...11 mmHg. Hüpertensiivsete patsientidega pole sarnaseid uuringuid teostatud. Seega koos linesoliidiga manustamisel on soovitatav vasopressiivse toimega ravimite, sealhulgas dopamiinergiliste ainete annused hoolikalt tiitrida, et saavutada soovitud ravivastust.

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 linesoliidi ja dekstrometorfaani samaaegsel kasutamisel täheldatud serotoniinisündroomi tunnuseid (segasusseisund, deliirium, rahutus, treemor, punetus, diafoores ja hüperpüreksia).

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 serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) hulka kuuluvate antidepressantidega, on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest. Seetõttu on 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. See viitab, et soovitatavalt tuleb 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

Linesoliid ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümsüsteemi vahendusel märkimisväärsel hulgal ja ta ei inhibeeri inimese kliiniliselt oluliste CYP- isovormide (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aktiivsust. Samuti 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} ja AUC vastavalt 21% [90% usaldusvahemik: 15; 27] ja 32% [90% usaldusvahemik: 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 rasedatel naistel on vähe andmeid. Loomkatsetes on ilmnenud toksiline toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Sarnane risk esineb ka inimestel.

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

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et linesoliid ja tema metaboliidid võivad erituda rinnapiima ja 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 pearingluse ja nägemise halvenemise sümptomite suhtes (kirjeldatud lõikudes 4.4 ja 4.8), mis võivad linesoliidravi ajal tekkida. Neile tuleb soovitada mõne nimetatud sümptomi esinemise korral mitte juhtida autot ega käsitseda 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 (8,4%), peavalust (6,5%), iiveldusest (6,3%) ja oksendamisest (4,0%). 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).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kandidiaas, suu kandidiaas, tupe kandidiaas, seeninfektsioonid
	Aeg-ajalt	Vaginiit
	Harv	Antibiootikumidest tingitud koliit, pseudo-membranoosne koliit*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia*†
	Aeg-ajalt	Leukopeenia*, neutropeenid, trombotsütopeenid*, eosinofiilia
	Harv	Pantsütopeenid*
	Teadmata	Müelosupressioon*, sideroblastiline aneemia*
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüponatreemia
	Teadmata	Laktatsidoos*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, maitsetundlikkuse häired (metalli maitse suus), pearinglus
	Aeg-ajalt	Krambid*, hüpesteesia, paresteesia
	Teadmata	Serotoniinisündroom**, perifeerne neuropaatia*
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemise hägustumine*
	Harv	Nägemisvälja defekti muutus*
	Teadmata	Nägemisnärvide neuropaatia*, nägemisnärvide 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	Urtikaaria, dermatiit, diaforees
	Teadmata	Villilised nahalööbed nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs, angioödem, alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus, kreatiniinisalduse 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), kreatiinkinaasi, lipaasi, amülaasi või vere glükoosisalduse 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 kaltsiumisisalduse suurenemine. Glükoosisalduse 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

† Vt allpool

Tõsisteks tuleb lugeda järgmisi harvaesinevaid kõrvaltoimeid: lokaliseeritud kõhuvalu, transitoorne isheemiline atakk ja hüpertensioon.

† 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 võrreldes 12,3%-ga (53/430) patsientidel, keda raviti >28 päeva. Vereülekannet vajava ravimiga

seotud tõsise aneemia juhtude proportsioon patsientidel, keda raviti ≤ 28 päeva oli 9% (3/33), kuid patsientidel, keda raviti >28 päeva, esines juhtusid 15% (8/53).

Lapsed

Enam kui 500 lapsel (vastündinutest kuni 17. eluaastani) 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 pole teada.

Teatatud ei ole ühestki üleannustamisjuhust. Siiski tuleb silmas pidada järgnevat: soovitatav on toetav ravi koos glomerulaarse filtratsiooni säilitamisega; 3 tunnise hemodialüüsi jooksul eemaldatakse ligikaudu 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/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: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, 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* 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 (MIK).

Antibakteriaalse aktiivsuse toimespekter:

Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid on toodud allpool.

EUCAST Soovitused (2017-03-10, v 7.1)

	Tundlik	Resistentne
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
A-, B-, C- ja G-rühma streptokokid*	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	>4 mg/l
Liikidega mitteseotud murdepunktid ¹	≤ 2 mg/l	>4 mg/l

*Mittetundlikke isolaate esineb harva või neist pole teatatud. Sellise isolaadi identifitseerimine ja antibakteriaalse tundlikkuse testi tulemused peavad leidma kinnitust ja isolaat tuleb saata võrdluslaborisse.

¹Neid murdepunkte kasutatakse juhul, kui puuduvad liigispetsiifilised murdepunktid või teised soovitused liigispetsiifilises tabelis (kriips või vastav märg).

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</i> species
<u>Resistentsed mikroorganismid</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> species <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 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. 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:

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 resistentsed grampositiivsed mikroobid (näiteks nosokomiaalne pneumoonia, tüsistunud naha- ja nahastruktuuride nakkused, kateetrist tingitud baktereemia, teadmata põhjusega baktereemia ja teised nakkused). Kliinilise tervistumise määr kliiniliselt hinnatavas populatsioonis oli linesoliidi- ja vankomütsiinirühmas vastavalt 89,3% (134/150) ja 84,5% (60/71) [95% usaldusvahemik: -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 veenisisene manustamine ristuvast uuringus) on täielik (ligikaudu 100%). Toit ei mõjuta imendumist olulisel määral ja imendumine suukaudse suspensiooni manustamisel on sarnane tablettide

biosaadavusega. 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. Tasakaalukontsentratsioon saabub teisel päeval pärast linesoliidi manustamise algust.

Jaotumine

Jaotusruumala tervel täiskasvanul tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni 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

Tasakaalukontsentratsiooni seisundis eritub linesoliid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel peamiselt uriiniga PNU-1422586 metaboliidina (40%), muutumatu kujul (30%) ja PNU-142300 metaboliidina (10%). Väljaheites ei ole linesoliidi muutumatu vormi leitud, samas aga esineb ligikaudu 6% metaboliidi PNU-1422586 ja 3% metaboliidi PNU-142300. Eritumise 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 erirühmad

Neerukahjustus

Pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raskekujulise neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) haigetel kahe peamise linesoliidi metaboliidi sisaldus vereseerumis 7...8 korda. AUC siiski ei tõusnud. Kuigi hemodialüüsi käigus peamised metaboliidid osaliselt eemaldusid, jäi nende sisaldus pärast ühekordset 600 mg annust siiski märkimisväärselt kõrgemaks kui normaalse neerufunktsiooniga või kergekujulise kuni mõõduka neerupuudulikkusega haigetel. 24-st raske neerupuudulikkusega patsiendist 21-l oli pärast mõnepäevast linesoliidi manustamist kahe peamise metaboliidi sisaldus organismis 10 korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga haigetel. Linesoliidi maksimaalne sisaldus vereseerumis ei muutunud. Nende ilmingute kliiniline tähendus pole veel kindlaks tehtud, kuna saadaolevad ohutusandmed on piiratud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Piiratud kliiniliste andmete põhjal võib väita, et kerge ja mõõduka maksapuudulikkuse (Child-Pugh klass A ja 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 mõjuta maksafunktsiooni kahjustus märkimisväärselt selle metabolismi (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 ööpäevas iga 8 tunni järel 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 esimesel päeval pärast sündimist 10 mg/kg iga 8 tunni järel, suurim süsteemne eksponeeritus. Kuid ravimi liigset kuhjumist organismis ei ole selle annustamiskeemi puhul esimesel elunädalal oodata, sest kliirens järjest suureneb.

Noorukitel (12...17-aastastel) oli linesoliidi farmakokineetika pärast 600 mg annuse manustamist samasugune kui täiskasvanutel. Niisiis oli noorukitel, kellele manustati linesoliidi 600 mg ööpäevas iga 12 tunni järelt, 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-aastastel ja vanematel patsientidel ei muutu linesoliidi farmakokineetika märkimisväärselt.

Naispatsiendid

Jaotusruumala on naistel mõnevõrra väiksem kui meestel ja keskmine kliirens on ligikaudu 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 linesoliidi plasmakontsentratsiooni suurenemine naistel üle teadaoleva ja hästi talutava piiri tõenäoline; seetõttu ei ole naistel vaja annust korrigeerida.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Linesoliid vähendas isaste rottide fertiilsust ja reproduktiivset võimet samal määral, kui inimesel. Suguküpsetel loomadel oli 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 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 ilmnes samuti muutusi prostata kaalus, testistes ja epididüümis.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes hiirtel ja rottidel ei leitud teratogeenset toimet annustes, mis on 4 korda suuremad või võrdsed inimese vastava annusega. Samasugused linesoliidi kontsentratsioonid põhjustasid hiirtel toksilisust emasloomadel ja see oli seotud loodete suurenenud suremuse, sealhulgas tiinuse täieliku katkemise, loote kehakaalu vähenemise ja normaalse geneetilise predispositsiooni halvenemisega sternaalsete variatsioonide tekkele. Rottidel täheldati kergelt 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 pikenedena. 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 ilmnesid 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 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 nägemisnärvide degeneratsiooni kahel isasel rotil kolmest, kuid et leid oli akuutse iseloomuga ja asümmeetriline, oli selle otsene seos ravimi kasutamisega ebaselge. Täheldatud nägemisnärvide degeneratsioon oli mikroskoopiliselt võrreldav spontaanselt unilateraalse nägemisnärvide degeneratsiooniga, mida täheldati vananevatel rottidel ja seda võis süvendada tavapärase keskkonna muutus.

Prekliinilised andmed, mis põhinevad tavalistel korduvtoksilisuse 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

Glükoos (glükoosmonohüdraadina)

Naatriumtsitraat (E331)

Sidrunhape (E330)

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks) (E524)

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks) (E507)

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).

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

Sobilikkuse uuringute puudumisel, ei tohi seda ravimit segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne avamist: 24 kuud.

Pärast avamist / lahendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja temperatuuril 2...8°C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise 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

Enne kasutamist hoida originaalpakendis (välispakendis ja kabis), valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

300 ml polüolefiinkilest infusioonikott (PVC-vaba), millel on ärakeeratav adapter ja eraldi ravimi manustamise adapter, on pakendatud alumiiniumist välispakendisse. Iga karp sisaldab 5 või 30 kotti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks.

Eemaldage välispakend 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, osakestevaba lahust. Ärge kasutage kotte järjest ühendatuna. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Erinõuded hävitamiseks puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge kasutage uuesti osaliselt kasutatud kotte.

Linesoliidi infusioonilahust tohib kasutada koos järgmiste lahustega: 5% glükoosi infusioonilahus, 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahus, Ringerlaktaadi süstelahus (Hartmanni süstelahus) 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 2...8°C.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Norameda
Meistru 8A
Vilnius
LT-02189
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

953917

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.11.2017.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2017