

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Linezolid Accord 2 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Linezolidum*

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.
Isotooniline, selge, värvitu kuni kollane lahus, praktiliselt osakestevaba, pH vahemikus 4,0...5,0 ja osmolaarsus vahemikus 270...330 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haiglatekkene pneumoonia.

Olmetekkene pneumoonia.

Linezolid Accord on näidustatud olmetekkese pneumoonia ja haiglatekkese pneumoonia raviks täiskasvanutel, mida põhjustavad või arvatakse, et põhjustavad linesoliidile tundlikud grampositiivsed bakterid. Linezolid Accord 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).

Linezolid Accord 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 haiglatingimustes 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

Annustamine

Ravi alustamisel võib kasutada Linezolid Accord infusioonilahust. Patsiendid, kes alustavad ravi parenteraalselt manustatava preparaadiga, võib hiljem üle viia ka suukaudsele manustamisele, kui see on kliiniliselt näidustatud. Sel juhul ei vaja annus kohaldamist, kuna linesoliidi biosaadavus suukaudsel manustamisel on ligikaudu 100%.

Täiskasvanutele soovitatavad annused ja ravi kestus

Ravikuuri kestus sõltub haigustekitajast, 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 pikema 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.

Soovitatavad raviannused infusioonilahuse kasutamisel on toodud alljärgnevas tabelis:

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

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 neerukahjustus(st $CL_{CR} < 30$ ml/min): annust ei ole vaja kohandada. 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 mõõduka 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 kasutamise kohta 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 kasutamise kohta nendel patsientidel on siiski piiratud ning seetõttu on soovitatav linesoliidi kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab teoreetilise riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Linesoliidi soovitatav annus tuleb manustada intravenoosselt kaks korda ööpäevas.

Manustamistee: intravenoosne.

Infusioonilahus tuleb manustada 30 kuni 120 minuti jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Linesoliidi ei tohi kasutada patsiendid, kes kasutavad monoaminooksüdaas 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, feokromotsütoom, kartsinoid, türeotoksikoos, bipolaarne depressioon, skisoafektiivne häire, äge segasusseisund;
- patsiendid, kes võtavad mõnda järgmistest ravimitest: serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (vt lõik 4.4), tritsüklilised antidepressandid, serotoniin 5-HT₁ retseptori agonistid (triptaanid), 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 ravi lõpetamist linesoliidiga 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 on soovitatav trombotsüütide arvu hoolikalt jälgida patsientidel, kellel esineb eelnevalt aneemia, granulotsütopeenia või trombotsütopeenia; kes saavad kaasnevat ravi, mis võib langetada vere hemoglobiini taset, vähendada vererakkude arvu või omada kõrvaltoimena mõju trombotsüütide hulgale või funktsioonile; 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 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 teisi vajalikke meetmeid.

Lisaks on soovitatav iganädalaselt jälgida linesoliidiga ravi saavate patsientide täielikku verepilti (sh hemoglobiini tase, trombotsüüdid ning leukotsüütide koguhulk ja erivormid), sõltumata ravieelsest 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 kauem 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 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%; usaldusvahemik 0,58...1,59) olid suremusmäärad sarnased, kuid osutusid linesoliidi manustavate patsientide hulgas märkimisväärselt suuremateks ($p=0,0162$) teiste patogeene puhul või juhul, kui patogeene algselt ei olnudki (šansside suhe 2,48; 95% usaldusvahemik 1,38...4,46). Suurim erinevus esines ravi ajal ja 7 päeva jooksul pärast ravi katkestamist uuritava ravimiga. Uuringu käigus tekkis linesoliidi saavate patsientide hulgas rohkem gramnegatiivseid infektsioone ja sages surm gramnegatiivsete patogeene 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 kui puuduvad teised ravivõimalused (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, mille raskusaste on kõikunud kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppenud koliidijuhtudeni. Seetõttu tuleb haigete puhul, kellel tekib ravi ajal või pärast ravi linesoliidiga tõsine kõhulahtisus, arvestada eelpool nimetatud haigusseisundite võimalusega. Kui haigel kahtlustatakse antibiootikumidest tingitud kõhulahtisust või koliiti või kui see leiab kinnitust, tuleb ravi antibakteriaalse ravimiga, sealhulgas linesoliidiga, lõpetada ning alustada otsekohe vastavate ravivõtete. Seedetrakti 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, nt pidev iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, madal bikarbonaatide 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 talitlushäire

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

Serotoniini sündroom

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 lõpetamisel võivad tekkida ärajätusümptomid.

Perifeerne ja nägemisnärv neuropaatia

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud perifeersest 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 nägemise halvenemise 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 Linezolid Accord'i kauem kui soovitatud 28 päeva, tuleb regulaarselt kontrollida nägemist.

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

Neuropaatiate risk võib suurened, kui linesoliidi kasutatakse patsientidel, kes kasutavad või on hiljuti kasutanud mükobakterite vastaseid ravimeid tuberkuloosi raviks.

Krambihood

Linesoliidiga ravitud patsientidel on täheldatud krambihoogusid. Enamikel juhtudel olid patsientidel anamneesis krambihood või esinesid soodustavad tegurid krambihoogude tekkeks. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on varem krambihoogusid 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).

Viljakuse vähenemine

Täiskasvanud isastel rottidel vähendas linesoliid pöörduvalt fertiilsust ning põhjustas sperma arenguhäireid annustes, mis on ligikaudselt võrreldavad inimeste annustega; linesoliidi võimalik toime meeste reproduktiivsele süsteemile on teadmata (vt lõik 5.3).

Kliinilised uuringud

Linesoliidi ohutust ja efektiivsust ei ole kauem kui 28 päeva kestva ravi korral kindlaks tehtud.

Kontrollitud kliinilistesse uuringutesse ei ole kaasatud patsiente, kellel on diabeetilised jalakahjustused, lamatised või isheemilised kahjustused, rasked põletused või gangreen. Seega andmed nende seisundite ravist linesoliidiga on piiratud.

Abiained

Üks ml lahust sisaldab 45,7 mg (so 13,7 g/300 ml) glükoosi. Seda tuleb arvesse võtta suhkurtõvega patsientidel või teiste seisundite korral, mis on seotud glükoositalumatusega.

Ravim sisaldab 114 mg naatriumi 300 ml-s, mis on võrdne 5,7%-ga WHO (Maailma Terviseorganisatsioon) poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

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).

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, sealhulgas 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 kliinisel kasutamisel koos serotonergiliste ravimite, näiteks 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} ja AUC-d vastavalt 21% [90% usaldusvahemik: 15; 27] ja 32% [90% usaldusvahemik: 27; 37]. Selle koostoime tekkepõhjus ja kliiniline tähendus ei ole selged.

Varfariin

Kui tasakaalukontsentratsiooni 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 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

Loomkatsetes põhjustas linesoliid fertiilsuse langust (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 linesoliidiga ravi ajal tekkida. Neil 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 soovitataves annustes kuni 28 päeva vältel, täheldatud kõrvaltoimed koos esinemissagedustega.

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

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

Ravimi turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on tabelis esitatud esinemissageduse kategooria all "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 $< 1/100$); 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, suuõõne 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	Krambihood*, hüpesteesia, paresteesia			Serotoniini-sündroom**, perifeerne neuropaatia*
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine*	Nägemisvälja defekti muutus*		Nägemisnärv neuropaatia*, nägemisnärv neuriiit*, nägemise kaotus*, nägemisteravuse muutus*, värvinägemise muutus*
Kõrva ja labürindi		Tinnitus			

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)
kahjustused					
Südame häired		Arütmia (tahhükardia)			
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 maksa-funktsiooni testide tulemustes, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahasügelus, nahalööve	Urtikaaria, dermatiit, diafoores			Villilised nahalööbed, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs, angioödeem, alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine	Neerupuudulikkus, kreatiniini-sisalduse suurenemine, polüuuria			
Reproduktiivse süsteemi ja		Vulvo-vaginaalsed			

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)
rinnanäärme häired		häired			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, lokaalne valu	Külmavärinad, väsimus, süstekoha valu, suurenenud janutunne			
Uuringud	<p><u>Keemilised muutused</u> Laktaatdehüdrogenaasi (LDH), kreatiniinkinaasi, lipaasi, amülaasi või täiskõhu tingimustes vere glükoosisisalduse suurenemine. Üldvalgu-, albumiini-, naatriumi- või kaltsiumi-sisalduse 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 kaltsiumi-sisalduse suurenemine. Glükoosisisalduse 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 2% patsientidest. Ravimi tasuta kasutamise programmis eluohtlike nakkuste ja kaasuvate 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 (vast sünninud kuni 17aasta vanused) 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 müügiloa 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: soovitatav on toetav ravi koos glomerulaarse filtratsiooni säilitamisega. 3 tundi kestva 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. 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 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, mille ei ole määratud spetsiifilist murdepunkti, mitte nende liikide puhul, mille tundlikkuse testimine ei ole soovitatav.

Tundlikkus

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

Liik
<u>Tundlikud mikroorganismid</u> Grampositiivsed aeroobid: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulaasnegatiivsed stafülokokid <i>Streptococcus agalactiae</i> * <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 liigid</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 tõhusus 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 toimetehhanism 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. Resistentsetes linesoliidi suhtes on täheldatud enterokokkidel, *Staphylococcus aureus*'el ja koagulaasnegatiivsetel stafülokokkidel. Seda on tavaliselt seostatud pikaajaliste ravikuuride ja proteesimaterjalide või dreenimata abstsesside olemasoluga. Kui haiglas puututakse kokku antibiootikumide suhtes resistentsete organismidega, on oluline rõhutada nakkuste järelevalvepoliitikat.

Teave kliinilistest uuringutest

Uuringud lastel:

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 resistentsetes 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 Accord 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 biosaadavus (suukaudne ja veenisine manustamine ristuvast uuringus) on täielik (ligikaudu 100%). Toit ei mõjuta imendumist olulisel määral.

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 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 tervetel täiskasvanutel 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 epiteelkoes 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 staadiumis eritub linesoliid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel peamiselt uriiniga, 40% PNU-142586 metaboliidina, 30% muutumatul kujul ja 10% PNU-142300 metaboliidina. Väljaheites ei ole linesoliidi muutumatut vormi leitud, samas aga esineb ligikaudu 6% metaboliiti PNU-142586 ja 3% metaboliiti PNU-142300. Linesoliidi elimineerumise 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 eliminatsiooni poolväärtusajas.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus: pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) haigetel kahe peamise linesoliidi metaboliidi sisaldus vereseerumis 7...8 korda. AUC siiski ei tõusnud. Kuigi hemodialüüsi käigus peamisi metaboliite osaliselt eemaldus, jäi nende sisaldus 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 sisaldus organismis ligikaudu 10 korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga haigetel. Linesoliidi maksimaalne sisaldus 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 märkimisväärset toimet linesoliidi metabolismile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed (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 järel 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 järel, 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 järel, 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 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 perioodi vältel. Täiskasvanud isastel rottidel leiti sperma morfoloogia muutusi testistes ja epiteelirakkude hüpertroofiat ning hüperplasiat epididüümis. Linesoliid näib mõjutavat rottide spermatoosidide küpsemist. Testosterooni lisamine ei omanud siinkohal positiivset efekti. Koertel, keda raviti 1 kuu vältel, ei esinenud epididümaalset hüpertroofiat, ehkki ilmselt 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 kergemat 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 pikenedesena. 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 ilmsid ka emasloomal (kliinilised sümptomid, kehakaalu ja toidutarbimise vähenemine). On teada, et see loomaliik on antibiootikumide suhtes tundlik.

Linesoliid ja selle metaboliidid erituvad imetavate rottide piima ja täheldatud kontsentratsioonid olid kõrgemad kui 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 kergemat istmikunärvi aksonite degeneratsiooni; minimaalset istmikunärvi degeneratsiooni täheldati selliste annuste puhul ühel isasloomal ka kolmandal kuul toimunud lahingul. 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glükoosmonohüdraat
Naatriumtsitraadi dihüdraat (E331)
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks)
Naatriumhüdroksoid (E524) (pH kohandamiseks))
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Lisandeid ei tohi lahusesse lisada. Kui linesoliidi on vaja manustada koos teiste ravimitega, tuleb iga ravim manustada eraldi, vastavalt teiste ravimite manustamisreeglitele. Sarnaselt, 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 füüsikaline sobimatus järgnevate ühenditega: amfoteritsiin B, kloorpromasiinvesinikkloriid, diasepaam, pentamidiinisetionaat, erütromütsiinlaktobionaat, fenütoiinnaatrium ja sulfametoksasool/trimetoprim. Lisaks esineb keemiline sobimatus tseftriaksoonnaatriumiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast avamist: mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui avamise meetod välistab mikroobse saastumise ohu. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kuni kasutamiseni hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühekordselt kasutatavad, kasutusvalmis, lateksivabad, mitmekihilised polüolefiinist plastist infusioonikotid, mis on pakendatud fooliumlaminaadiga kattekotti. Kott sisaldab 300 ml lahust ja on pakendatud karpi. Karbis on 10 infusioonikotti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Eemaldage kattekott 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, ilma osakesteta lahust. Ärge kasutage kotte järjest ühendatuna. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Ärge kasutage uuesti osaliselt kasutatud kotte.

Linesoliidi infusioonilahust tohib kasutada koos järgmiste lahustega: 5% glükoosi infusioonilahus, 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahus, Ringerlaktaadi süstelahus (Hartmanni süstelahus).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

958618

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.02.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.12.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019