

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

APEL, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 600 mg linesoliidi.

INN. *Linezolidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ovaalsed, kaksikkumerad, mõlemalt küljelt siledad, mõõtudega 18 x 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haiglatekkene pneumoonia.

Olmetekkkene pneumoonia.

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

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, nt mikrobioloogi või infektionistiga, konsulteerimist.

Antibakteriaalsete 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 -raskusest ning patsiendi ravivastusest.

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

Ravi maksimaalne 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, pole vajalik soovitatavat raviannust ja -kestust muuta.

Annustamissoovitused on järgnevad:

<i>Infektsioonid</i>	<i>Annus</i>	<i>Ravi kestus</i>
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 (vanuses kuni 18 aastat) ei ole kindlaks tehtud. Praeguseks olemasolev teave on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise osas ei ole võimalik anda.

Eakad:

Annus ei vaja kohandamist.

Neerukahjustus:

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

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

Annust ei ole vaja muuta. Kuna 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, tuleb seetõttu raske neerupuudulikkusega patsientidel linesoliidi kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riski.

3-tunnise hemodialüüsi vältel eemaldatakse ligikaudu 30% linesoliidi annusest, seega tuleb vastava ravi näidustusel manustada linesoliidi pärast hemodialüüsi. Hemodialüüsi korral eemaldatakse linesoliidi primaarsed metaboliidid organismist mõningal määral, kuid nende tase jääb siiski märkimisväärselt kõrgemaks kui normaalse neerufunktsiooniga või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel.

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

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

Maksapuudulikkus:

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

Manustamisviis

Manustamisviis

Soovitav linesoliidi annus manustatakse suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Manustamistee: suukaudne.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus linesoliidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine 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 järgmisi ravimeid: 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 põhjal võib eeldada, et linesoliid ja tema metaboliidid imenduvad rinnapiima ning seetõttu tuleb enne ravi ja ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Linesoliidi kasutataval patsientidel on esinenud müelosupressiooni (sh aneemia, leukopeenia, pantsütopeenia ja trombotsütopeenia). Teadaolevatel juhtudel on pärast linesoliidravi lõpetamist hematoloogilised näitajad saavutanud ravimi manustamiseelse taseme. Sellise toime ilmumine näib olevat seotud ravi kestusega. Linesoliidiga ravitaval eakatel patsientidel võib olla nooremate patsientidega võrreldes suurem risk vere düskraasiate tekkeks. Trombotsütopeenia võib sagedamini ilmneda raske neerupuudulikkusega haigetel, seoses dialüüsiga või ka ilma. Seetõttu tuleb trombotsüütide arvu jälgida patsientidel, kellel esineb eelnevalt aneemia, granuloütopeenia 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 enam kui 10...14 päeva. Taoliste 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 vereseisundi intensiivset jälgimist ja muid vajalikke meetmeid.

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

Ravimi tasuta kasutamise uuringutes täheldati tõsise aneemia suuremat esinemissagedust patsientidel, kes said linesoliidi kauem kui soovitatud maksimaalne 28-päevane ravi kestus. Nendele patsientidele 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. Enamik patsientidest paranes aneemiast täielikult või osaliselt pärast ravi lõpetamist linesoliidiga koos samaaegse aneemiaraviga või ilma.

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

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

Antibiootikumraviga seotud kõhulahtisus ja koliit

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

Laktatsidoos

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

neuroopaatia). Nimetatud kõrvaltoimeid täheldati sagedamini patsientidel, kes olid linesoliidi kasutanud enam 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 juhul, kui seda peetakse hädavajalikuks. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida serotoniinisündroomi nähtude ja sümptomite suhtes, nagu kognitiivne düsfunktsioon, hüperpürektsia, hüperrefleksia ja koordinatsioonihäired. Serotoniinisündroomi nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ühe või mõlema ravimi kasutamine lõpetada, samuti tuleb arvestada ärajätusümptomite tekke võimalusega serotonergilise ravi lõpetamisel.

Perifeerne ja nägemisnärvide neuroopaatia

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud perifeersest neuroopatiast ja nägemisnärvide neuroopatiast 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 teatavad kohe nägemise halvenemise sümptomitest, nagu nägemisteravuse või värvide nägemise muutused, ähmase nägemine või nägemisvälja defektid. Sellistel juhtudel on soovitatav patsienti kohe uurida ja vajadusel suunata silmaarstile. Kui patsiendid võtavad APEL'i kauem, kui on soovitatav 28-päevane raviperiood, tuleb nende nägemisfunktsiooni regulaarselt kontrollida.

Perifeerse või nägemisnärvide neuroopaatia tekkimisel tuleb kaaluda APEL'i ravi jätkamisest oodatava kasu ja neuroopatiaga seotud võimalike riskide suhet.

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

Krambid

Linesoliidiga ravitud patsientidel on teatatud krampidest. Enamikul juhtudest on need esinenud patsientidel, kellel on anamneesis krambid või neid soodustavad riskitegurid. 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 toimet. Piiratud andmeid on ravimi koostoimete ja ohutuse kohta patsientidel, kellel võib esineda MAO inhibeerimise seisund ja/või kaasub ravi MAO inhibiitoritega. Seetõttu tuleb linesoliidi kasutada ainult juhul, kui on võimalikud täpsemad uuringud ja jälgimine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kasutamine koos türamiinirikaste toitudega

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

Superinfektsioon

Linesoliidravi mõju normaalsele mikrofloorale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Antibiootikumide kasutamine võib mõningatel juhtudel põhjustada mittetundlike mikroobide vohamise. Nii näiteks täheldati kliinilistes uuringutes ligikaudu 3% patsientidest, kes said linesoliidi soovitatavaid annuseid, raviga seotud kandidaasi. 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 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 oli diabeetilised jalkahäired, lamatised või isheemilised kahjustused, rasked põletused või gangreen. Seetõttu on linesoliidi kasutamise kogemus antud seisundite ravis piiratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

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

Võimalikud koostoimed, mis tõstavad vererõhku

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

Võimalikud serotonergilised koostoimed

Tervetel vabatahtlikel uuriti võimalikke koostoimeid dekstrometorfaaniga. Isikutele manustati dekstrometorfaani (kaks 20 mg annust neljatunnise vahega) koos linesoliidiga või ilma. Tervetel vabatahtlikel ei ole leitud linesoliidi ja dekstrometorfaani samaaegsel kasutamisel serotoniinisündroomi tunnuseid (segasus, deliirium, rahutus, treemor, punetus, diafoores, 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 selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) 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 linesoliidi ja sellega koos vähem kui 100 mg türamiini, ei tekkinud märkimisväärset vererõhu tõusu. Soovituslikult tuleks vältida suure türamiinisaldusega toiduainete ja jookide ohtrat

kasutamist (nt laagerdunud juust, pärmiekstraktid, mittedestilleeritud alkohoolsed joogid ja sojaubadest fermenteeritud tooted, 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. Linesoliid ei indutseeri P450 isoensüüme ka rottidel. Seetõttu ei tekita linesoliid CYP450 poolt indutseeritud koostoimeid teiste ravimitega.

Rifampitsiin

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

Varfariin

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed linesoliidi kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud. Loomkatsetes on ilmnenud toksiline toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Sarnane risk esineb ka inimestel.

Linesoliidi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

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 pearingluse ja nägemise halvenemise sümptomite suhtes (kirjeldatud lõikudes 4.4 ja 4.8), mis võivad linesoliidravi ajal tekkida, ning soovitada neil mõne nimetatud sümptomi esinemise korral mitte juhtida autot ega kasutada masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Allolevas tabelis on loetletud kõigis kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid enam kui 2000 täiskasvanud patsienti ja milles linesoliidi kasutati soovitataves annustes kuni 28 päeva, täheldatud kõrvaltoimed koos sagedustega.

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 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 ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Sage</i> ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<i>Aeg-ajalt</i> ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	<i>Harv</i> ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	<i>Väga harv</i> ($< 1/10\ 000$)	<i>Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Kandidiaas, suu kandidiaas, tupe kandidiaas, seeninfektsioonid	Vaginiit	Antibiootikumid est tingitud koliit, sh pseudo-membranoosne koliit*		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Anaemia* [†]	Leukopeenia*, neutropeenia, trombotsütopeenia*, eosinofiilia	Pantsütopeenia*		Müelosupressioon*, sideroblastiline aneemia*
<i>Immuun-süsteemi häired</i>					Anafülaksia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Hüponatreemia			Laktatsidoos*
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus				
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, maitsetundlikkuse häired (metalli maitse suus), pearinglus	Krambid*, hüpesteesia, paresteesia			Serotoniin-sündroom*, perifeerne neuropaatia*
<i>Silma kahjustused</i>		Nägemise hägustumine*	Nägemisvälja defekti muutused*		Nägemisnärv neuropaatia*, nägemisnärv neuriiit*, nägemise kaotus*, nägemisteravuse muutus*, värvinägemise muutus*
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Tinnitus			
<i>Südame häired</i>		Arütmia (tahhükardia)			
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpertensioon	Transitoorne isheemiline atakk, flebiit, tromboflebiit			

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Sage (≥1/100 kuni <1/10)</i>	<i>Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)</i>	<i>Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)</i>	<i>Väga harv (<1/10 000)</i>	<i>Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
<i>Seedetrakti häired</i>	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		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Kõrvalekalded maksa-funktsiooni analüüside tulemustes, ASAT, ALAT või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine			
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sügelus, lööve	Urtikaaria, dermatiit, diaforees			Villilised nahalööbed, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, alopeetsia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine	Neeru-puudulikkus, kreatiniini sisalduse suurenemine, polüuuria			
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		Vulvovaginaalsed häired			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Palavik, lokaalne valu	Külmavärinad, väsimus, süstekoha valu, suurenenud janu			

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Sage</i> (≥1/100 kuni <1/10)	<i>Aeg-ajalt</i> (≥1/1000 kuni <1/100)	<i>Harv</i> (≥1/10 000 kuni <1/1000)	<i>Väga harv</i> (<1/10 000)	<i>Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
<i>Uuringud</i>	<u>Keemilised muutused</u> Laktaatdehüdrgenaasi (LDH), kreatiniinkinaasi, lipaasi, amülaasi või vere glükoosi sisalduse suurenemine täiskõhu tingimustes. Üldvalgu, albumiini, naatriumi või kaltsiumi sisalduse vähenemine. Kaaliumi või bikarbonaatide sisalduse suurenemine või vähenemine. <u>Hematoloogilised muutused</u> Neutrofiilide või eosinofiilide sisalduse suurenemine. Hemoglobiini, hematokriti või erütrotsüütide hulga vähenemine. Trombotsüütide või leukotsüütide hulga suurenemine või vähenemine.	<u>Keemilised muutused</u> Naatriumi või kaltsiumi sisalduse suurenemine. Glükoosi sisalduse vähenemine täiskõhu tingimustes. Kloriidide sisalduse suurenemine või vähenemine. <u>Hematoloogilised muutused</u> Retikulotsüütide arvu suurenemine. Neutrofiilide arvu vähenemine.			

* Vt lõik 4.4

** Vt lõigud 4.3 ja 4.5

† Vt allpool

Tõsisteks tuleb lugeda järgmisi isoleeritud 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 kaasvate haigustega patsientidele tekkis aneemia 2,5% (33/1326) patsiendil, kes said linesoliidi ≤28 päeva, patsientidel, keda raviti >28 päeva, oli see 12,3% (53/430). Vereülekannet vajavaid 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 (vastsündinud kuni 17 aastani) 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:

Soovitav 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 koertel, 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 rühma. See rühm 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 (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid stafülokokkide ja enterokokkide jaoks on "tundlik" ≤ 4 mg/l ja "resistentne" > 4 mg/l. Streptokokkide (sealhulgas *S. pneumoniae*) jaoks on murdepunktid "tundlik" ≤ 2 mg/l ja "resistentne" > 4 mg/l.

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

Tundlikkus

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

Liik
<u>Tundlikud mikroorganismid</u> <u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <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 <u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> 'e liigid
<u>Resistentsed mikroorganismid</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> liigid <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 'e liigid

* Kliiniline efektiivsus 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 antibiootikumirühmade 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 drenimata 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 haiglatekkene pneumoonia, naha ja nahastruktuuride tüsistunud 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

APEL 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.

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

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

Jaotumine

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

Linesoliidi sisaldust erinevates kehavedelikes pärast ravimi mitmekordset manustamist on määratud piiratud arvu vabatahtlikega sooritatud uuringutes. Linesoliidi sisaldus süljes ja higis võrreldes vereplasmaga oli vastavalt 1,2:1,0 ja 0,55:1,0.

Sisaldus kopsu epiteelkoos ja alveolaarrakkudes oli vastavalt 4,5:1,0 ja 0,15:1,0; mõõdetuna püsitasakaalu C_{max} staadiumis. Ventrikulaar/peritoneaalrõõm ja essentsiaalse mittepõletikulise meningiidi väiksemahulises uuringus oli mitmekordse manustamise järgselt linesoliidi sisaldus tserebrospinaalvedelikus plasma suhtes C_{max} korral 0,7:1,0.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Püsitasakaalu staadiumis eritub linesoliid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel peamiselt uriiniga, 40% PNU-142586 metaboliidina, 30% muutumatu kujul ja 10% PNU-142300 metaboliidina. Väljaheites ei ole linesoliidi muutumatu vormi leitud, samas aga esineb ligikaudu 6% metaboliiti PNU-142586 ja 3% metaboliiti PNU-142300. Elimineerumise poolväärtusaeg on ligikaudu 5...7 tundi.

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

Patsientide erigrupid

Neerupuudulikkus:

Pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) haigetel kahe peamise linesoliidi metaboliidi tase vereseerumis 7...8 korda. AUC siiski ei tõusnud. Kuigi hemodialüüsi käigus peamisi metaboliite osaliselt eemaldus, jäi nende tase pärast ühekordset

annust 600 mg siiski märkimisväärselt kõrgemaks kui normaalse neerufunktsiooniga või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega haigetel.

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

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

Maksapuudulikkus:

Piiratud kliiniliste andmete põhjal võib väita, et 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 ja noorukid (<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 aasta vanused) 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 kehakaalu kohta) esimestel elunädalatel kiiresti. Seetõttu on vastündinutel, kes saavad 10 mg/kg iga 8 tunni järel, esimesel päeval pärast sündimist suurim süsteemne ekspositsioon. 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 järel, samasugune ekspositsioon ravimile 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. Plasmakontsentratsioon on naistel mõnevõrra kõrgem, mille põhjuseks võib osaliselt olla kehakaalu erinevus. Kuna linesoliidi peamine poolväärtusaeg naistel ja meestel siiski oluliselt ei erine, ei ole tõenäoline linesoliidi plasmakontsentratsiooni suurenemine naistel üle teadaoleva ja hästi talutava piiri; seetõttu ei ole naistel vaja annust korrigeerida.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Linesoliid vähendas isaste rottide fertiilsust ja reproduktiivset võimet samal või suuremal määral kui inimesel. 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 epididüümises. Linesoliid näib mõjutavat rottide spermatoosidide küpsemist. Testosterooni lisamine ei omanud siinkohal positiivset efekti. Koertel, keda raviti 1 kuu vältel, ei esinenud epididümaalset hüpertroofiat, ehkki ilmnes samuti muutusi prostata kaalus, testistes ja epididüümises.

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes hiirtel ja rottidel ei leitud teratogeenset toimet annustes, mis on 4 korda suuremad või võrdsed inimese vastava annusega. Samasugused linesoliidi kontsentratsioonid põhjustasid hiirtel maternaalset toksilisust ja see oli seotud loodete suurenenud suremuse, sealhulgas tiinuse täieliku katkemise, loote kehakaalu vähenemise ja normaalse geneetilise predispositsiooni halvenemisega sternaalsete variatsioonide tekkele. Rottidel täheldati kergest toksilisust emasloomadel annustega, mis olid väiksemad kui kliiniliselt kasutatavad annused. Leiti ka mõningast lootetoksilisust, mis avaldus loote kehakaalu vähenemises, rinnaluululide luustumishäirete, poegade elulemuse vähenemise ja tiinuse aja kerge pikenemisena. 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 ilmnemid ka emasloomal (kliinilised sümptomid, kehakaalu ja toidutarbimise vähenemine). On teada, et see loomaliik on antibiootikumide suhtes tundlik.

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

Linesoliid põhjustas rottidel ja koertel mööduvat müelosupressiooni.

Rottidel täheldati pärast 6-kuulist linesoliidi suukaudset manustamist annustes 80 mg/kg ööpäevas pöördumatut ja minimaalset kuni kergest istmikunärviaksonite degeneratsiooni; minimaalset istmikunärvi degeneratsiooni täheldati selliste annuste puhul ühel isasloomal ka kolmandal kuul toimunud lahangul. Nägemisnärvi degeneratsiooni hindamiseks viidi läbi perfusioonil fikseeritud kudede tundlik 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. Nägemisnärvi täheldatud degeneratsioon oli mikroskoopiliselt võrreldav spontaanse unilateraalse nägemisnärvi 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 ega onkogeensust pole seni uuritud, arvestades lühiajalist manustamist ja genotoksilisuse puudumist senistes uuringutes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Maisitärklis

Hüdroksüpropüültselluloos

Naatriumitärklisglükolaat

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos

Makrogool

Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud PVC/PVDC-alumiinium blistrid.

Pakendi suurused: 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 ja 100 õhukese polümeerikattega 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

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

975118

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018