

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zyvoxid, 2 mg/ml infusioonilahus
Zyvoxid, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahus 300 ml infusioonikotis sisaldab 600 mg linesoliidi (2 mg/ml).
Iga tablett sisaldab 600 mg linesoliidi.

INN. *Linezolidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus: isotooniline selge, värvusetu kuni kollakas lahus.
Õhukese polümeerikattega tabletid:
600 mg tabletid on valged ja ovaalsed, ühel küljel markeering “ZYVOXID 600 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Haiglapneumoonia
- Haiglaväliselt omandatud pneumoonia

Zyvoxid on näidustatud haiglaväliselt omandatud pneumooniate ja haiglapneumooniate raviks, mida põhjustavad või arvatakse, et põhjustavad linesoliidile tundlikud grampositiivsed mikroorganismid. Zyvoxidi 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 infektsioonidesse linesoliid ei toimi. Gramnegatiivse infektsiooni avastamisel või selle kahtluse korral tuleb alustada samaaegselt spetsiifilist ravi gramnegatiivsete organismide vastu.

- Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid (vt lõik 4.4)

Zyvoxid on näidustatud tüsistustega kulgevate naha- ja pehmete kudede infektsioonide raviks **ainult** juhul, kui mikrobioloogiliste testidega on kindlaks tehtud, et infektsiooni põhjustajaks on grampositiivne mikroorganism.

Gramnegatiivsete patogeenide poolt põhjustatud infektsioonidesse linesoliid ei toimi. Linesoliidi kasutatakse tüsistustega kulgevate naha- ja pehmete kudede infektsioonide puhul ainult siis, kui on teada või kahtlustatakse samaaegset gramnegatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsiooni ja kui alternatiivseid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 4.4). Viimasel juhul peab samaaegselt rakendama ka gramnegatiivsete mikroorganismide vastast ravi.

Linesoliidi tohib määrata ainult haiglatingimustes ja pärast vastava eriala spetsialistiga (nt mikrobioloogiga või infektsionistiga) konsulteerimist.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi alustamisel võib kasutada Zyvoxidi infusioonilahust või tablette. 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 peroraalsel 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 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 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 suukaudsete tablettide kasutamisel on samad ning on toodud alljärgnevas tabelis:

Infusioonilahus:

Infektsioon	Annus	Ravi kestus
Haiglapneumoonia	600 mg intravenoosselt 2 korda ööpäevas	10...14 järjestikust päeva
Haiglaväliselt omandatud pneumoonia		
Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid	600 mg intravenoosselt 2 korda ööpäevas	

Tabletid:

Infektsioon	Annus	Ravi kestus
Haiglapneumoonia	600 mg peroraalselt 2 korda ööpäevas	10...14 järjestikust päeva
Haiglaväliselt omandatud pneumoonia		
Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid	600 mg peroraalselt 2 korda ööpäevas	

Lapsed: Andmed linesoliidi farmakokineetikast, ohutusest ja efektiivsusest lastel ja noorukitel (<18-aastastel) on puudulikud ega võimalda anda soovitusi annuste suhtes (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Seetõttu ei ole sellele vanusegrupile linesoliidi manustamine soovitatav.

Eakad patsiendid: Annus ei vaja kohandamist.

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

Raskekujuline neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens <30 ml/min): Annust ei ole vaja muuta.

Siiski on leitud, et linesoliidi kahe esmase metaboliidi hulk organismis tõuseb raskekujulise neerupuudulikkuse korral oluliselt (kuni 10-kordselt) ja selle kliinilist tähendust ei ole veel kindlaks

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

Tänini puuduvad kogemused linesoliidi kasutamisest patsientidel, kellele teostatakse pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (CAPD) või mõnd muud alternatiivset neerupuudulikkuse ravimeetodit (muu kui hemodialüüs).

Maksapuudulikkusega patsiendid: 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

Ravimit manustatakse veenisiseselt või suukaudselt 2 korda ööpäevas.

Infusioonilahus manustatakse intravenoosselt 30 kuni 120 minuti jooksul.

Tabletid manustatakse suukaudselt, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus linesoliidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

Ilma vererõhu püsiva jälgimiseta ei tohi linesoliidi manustada patsientidele, kellel on alljärgnev kliiniline seisund või kaasnev ravi:

- patsiendid, kellel on ravile allumatu hüpertensioon, feokromotsüstoom, kartsinoid, türeotoksikoos, bipolaarne depressioon, skisoafektiivne häire, äge segasusseisund;
- patsiendid, kes võtavad serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (vt lõik 4.4), tritsüklilisi antidepressante, serotoniin 5-HT₁ retseptori agoniste (trüptaanid), otsese- ja kaudse sümpatomimeetilise toimega aineid (sh adrenergilised bronhodilataatorid, pseudoefedriin ja fenüülpropanoolamiin), vasopressiivseid aineid (nt epinefriin, norepinefriin), dopaminergilised ained (nt dopamiin, dobutamiin), petidiini või buspiirooni.

Loomkatsete põhjal võib arvata, et linesoliid ja tema metaboliidid imenduvad rinnapiima ning seetõttu tuleb enne ravi ja selle ajal rinnaga toitmine lõpetada (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Linesoliidi kasutamisel on esinenud müelosupressiooni (ka aneemia, leukopeenia, pantsütopeenia ja trombotsütopeenia). Teadaolevatel juhtudel on pärast linesoliidravi lõpetamist hematoloogilised näitajad saavutanud ravimi manustamise eelse taseme. Taolise toime ilmnemine näib olevat seotud ravi kestusega. Eakatel linesoliidiga ravitavatel patsientidel võib olla nooremate patsientidega võrreldes suurem risk vere düskraasiate tekkeks. Trombotsütopeenia võib sagedamini ilmneda raskekujulise 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 raskekujuline 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, ja 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 Hgb, trombotsüüdid, leukotsüütide koguhulk ja erivormid) ja võrrelda seda algnäitudega.

Ravimi tasuta kasutamise (*compassionate use*) 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. Enamik patsientidest paranes aneemiast täielikult või osaliselt pärast ravi lõpetamist linesoliidiga koos samaaegse aneemia raviga või ilma.

Suremus 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 sages surm gramnegatiivsete ning segainfektsioonide tagajärjel. Linesoliidi võib seega kasutada ainult juhul, kui tüsistustega kulgevate naha- ja pehmete kudede infektsioonidega patsientidel 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 antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas ka linesoliidi kasutamisel, on täheldatud pseudomembranooset koliiti. Antud diagnoosi esinemise võimalust on seetõttu oluline jälgida patsientidel, kellel mis tahes antibakteriaalse ravimi manustamise järel tekib kõhulahtisus. Antibiootikumraviga seotud koliidi kahtluse või selle korral tuleb ravi linesoliidiga kindlasti katkestada ja kasutusele võtta vastavad ravimeetmed.

Peaaegu kõigi antibiootikumide, sealhulgas ka linesoliidi kasutamisel on täheldatud antibiootikumidest tingitud kõhulahtisust ja koliiti, sealhulgas ka pseudomembranooset koliiti ja *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 ravivõtetege. Seedetrakti peristaltikat pärssivate ravimite kasutamine on sellises olukorras vastunäidustatud.

Laktaatatsidoos

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

Laktaatatsidoosi tekkimisel tuleb kaaluda linesoliidravi jätkamisest oodatava kasu ja atsidoosiga seotud võimalike ohtude vahekorda.

Mitokondrite talitlushäire

Linesoliid inhibeerib valkude sünteesi mitokondrites. Antud inhibeerimise tulemusel võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu laktaatatsidoos, aneemia ja neuropaatia (nägemisnärv ja perifeerne neuropaatia). Nimetatud kõrvaltoimeid täheldati sagedamini patsientidel, kes olid linesoliidi kasutanud enam kui 28 päeva vältel.

Serotoniini sündroom

Linesoliidi kasutamisel samal ajal 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. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida serotoniinisündroomi nähtude ja sümptomite suhtes, nagu kognitiivne düsfunktsioon, hüperpüreeksia, hüperrefleksia ja koordinatsioonihäired. Serotoniinisündroomi nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ühe või mõlema ravimi kasutamine lõpetada, samuti tuleb arvestada võõrutusnähtude tekkevõimalusega serotonergilise ravi lõpetamisel.

Perifeerne ja nägemisnärv neuropaatia

Zyvoxidiga ravitud patsientidel on teatatud perifeersest neuropaatiast ja nägemisnärv neuropaatiast ning neuriidist, mis mõnedel juhtudel on progresseerunud kuni nägemise kaotuseni. Nimetatud teated pärinevad eelkõige patsientidelt, keda on linesoliidiga ravitud kauem kui maksimaalne soovitatav 28-päevane raviperiood.

Kõiki patsiente tuleb informeerida, et nad teataksid kohe nägemise halvenemise sümptomitest, nagu nägemisteravuse või värvide nägemise muutused, ähmane nägemine või nägemisvälja defektid. Selliste kaebustega patsiendid vajavad kohest tähelepanu ja vajaduse korral suunamist silmaarstile. Kui patsiendid võtavad Zyvoxidi kauem, kui on soovitatav 28-päevane raviperiood, tuleb nende nägemisfunktsiooni regulaarselt hinnata.

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

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

Krambid

Zyvoxidiga ravitud patsientidel on teatatud krampidest. Enamikul juhtudest on need esinenud patsientidel, kellel on anamneesis krambid või vastavad riskitegurid. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on esinenud krampe.

Monoaminooksüdaasi inhibiitor

Linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitor, kuid antibakteriaalses ravis kasutatavad annused ei avalda antidepressiivset efekti. 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 kandidiaasi. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb kasutusele võtta vastavad ravimeetmed.

Patsientide eripopulatsioonid

Linesoliidi kasutamisel raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik ja seda võib teha üksnes juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid (vt lõik 4.2 ja 5.2).

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

Viljakuse vähenemine

Täiskasvanud isasrottidel mõjutas 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 tegemist diabeetiliste jalakahjustuste, lamatiste või isheemiliste kahjustuste, raskete põletuste või gangreeniga. Seetõttu on linesoliidi kasutamise kogemus antud seisundite ravis piiratud.

Abiained

1 ml infusioonilahust sisaldab 45,7 mg (so 13,7 g/300 ml) glükoosi. Seda tuleb arvesse võtta patsientidel, kellel on diagnoositud suhkurtõbi või mõne muu seisundiga seotud glükoosi talumatus. 1 ml lahust sisaldab samuti 0,38 mg (114 mg/300 ml) naatriumi. Naatriumi sisaldust tuleb arvestada kontrollitud naatriumideedil olevatel patsientidel.

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 taolistel 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 fenüülpropanoolamiinhüdrokloriidi poolt indutseeritud vererõhu tõusu. Süstoolne vererõhk tõusis platseebo manustamisel 8...11 mmHg, pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiini manustamisel 14...18 mmHg, linesoliidi manustamisel 11...15 mmHg võrra. Linesoliidi koosmanustamisel pseudoefedriini või fenüülpropanoolamiiniga tõusis süstoolne rõhk aga 30...40 mmHg võrra. Hüpertensiivsete patsientidega pole sarnaseid uuringuid teostatud. Seega tuleb vasopressiivse toimega ravimite, ka dopamiinergiliste ainete koosmanustamisel linesoliidiga nende soovitatav annus 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 serotoniin-sündroomi tunnuseid (segasusseisund, deliirium, rahutus, treemor, punetus, diafoores, hüperpürektsia).

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

Linesoliidi kliinilisel kasutamisel koos serotonergiliste ravimite, näiteks 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 vähem kui 100 mg türamiini koos linesoliidiga, ei tekkinud märkimisväärset vererõhu tõusu. Soovituslikult tuleks vältida suure türamiinisaldusega toiduainete ja jookide ohtrat kasutamist (nt laagerdunud juust, pärmiekstraktid, mittedestilleeritud alkohoolsed joogid, sojakaste jt fermenteeritud tooted sojaubadest).

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. Rifampitsiini manustati 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%. Senini on linesoliidi ja varfariini koosmanustamise kohta vähe andmeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Linesoliidi kasutamisest raseduse ajal ei ole küllaldaselt andmeid. Loomkatsetes on ilmnenu toksiline toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Sarnane risk esineb ka inimestel.

Zyvoxidi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku ohu.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada uimasuse ja nägemise halvenemise sümptomite suhtes (kirjeldatud lõigus 4.4 ja 4.8), mis võivad linesoliidravi ajal tekkida. Neil tuleb soovitada mõne nimetatud sümptomi esinemise korral mitte juhtida autot ega kasutada masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Allolevas tabelis on loetletud kõigis kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (esinemissagedus oli $\geq 0,1\%$ või mida peeti tõsisteks), mis hõlmasid enam kui 2000 täiskasvanud patsienti ja milles linesoliidi kasutati soovitataves annustes kuni 28 päeva vältel.

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

Ravimi turuletoomise järel 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 sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteem	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 sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kandidiaas, suu kandidiaas, tupe kandidiaas, seeninfektsioonid	Vaginiit			Antibiootikumidest tingitud koliit, pseudo-membranoosne koliit*
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia*, neutropeenia, trombotsütopeenia*, eosinofiilia			Müelosupressioon*, pantsütopeenia*, aneemia*†, sideroblastiline aneemia*
Immuunsüsteemi häired					Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired					Laktaatatsidoos*, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Unetus			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, maitsetundlikkuse häired (metalli maitse suus)	Pearinglus, hüpsteesia, paresteesia			Serotoniini-sündroom**, krampid*, perifeerne neuropaatia*
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine			Nägemisnärv neuropaatia*, nägemisnärv neuriit*, nägemise kaotus*, nägemisteravuse muutus*, värvinägemise muutus*, nägemisvälja defekti muutus*
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus			
Südame häired			Arütmia (tahhükardia)		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, flebiit, tromboflebiit	Transitoorne isheemiline atakk		

Organsüsteem	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)	Teadmata sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Pankreatiit, gastriit, lokaliseeritud või üldine kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, düspepsia, glossiit, vedel väljaheide, stomatiit, keele värvuse muutus või muud häired			Hammaste pindmine värvimuutus
Maksa ja sapiteede häired	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes, aspartaadi aminotransferaasi (AST),alaniini aminotransferaasi (ALT) või alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine	Üldbilirubiini sisalduse suurenemine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Urtikaaria, dermatiit, diaforees, pruritus, lööve			Villilised nahalööbed nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom, angioödem, alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Jääklämmastiku sisalduse suurenemine	Polüuuria, kreatiniinisalduse suurenemine	Neeru-puudulikkus		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vulvovaginaalsed häired			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Külmavärinad, väsimus, palavik, süstekoha valu, suurenenud janutunne, lokaliseeritud valu			
Uuringud	<u>Keemilised</u> Laktaatdehüdrgenaasi (LDH), kreatiniinkinaasi, lipaasi, amülaasi või vere glükoosisalduse suurenemine täiskõhu tingimustes. Üldvalgu-, albumiini-, naatriumi- või kaltsiumi-sisalduse vähenemine. Kaaliumi- või bikarbonaatide	<u>Keemilised</u> Naatriumi- või kaltsiumi-sisalduse suurenemine. Glükoosisalduse vähenemine täiskõhu tingimustes. Kloriidide sisalduse suurenemine või vähenemine.			

Organsüsteem	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)	Teadmata sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
	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>Hematoloogilised muutused</u> Retikulotsüütide arvu suurenemine. Neutrofiilide arvu vähenemine.			

* Vt lõik 4.4.

** Vt lõigud 4.3 ja 4.5

† Vt altpoolt

Tõsisteks tuleb lugeda järgmisi isoleeritud kõrvaltoimeid: lokaliseeritud kõhuvalu, transitoorne isheemiline atakk, hüpertensioon, pankreatiit ja neerupuudulikkus.

Kliinilistes uuringutes on üksikjuhtumina teatatud linesoliidraviga seotud arütmias (tahhükardia).

† Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus linesoliidi manustati kuni 28 päeva, täheldati aneemiat vähem kui 0,1% patsientidest. Ravimi tasuta kasutamise programmis eluohtlike nakkuste ja kaasuvate 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 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).

Enam kui 500 lapsel (vastündinutest kuni 17. eluaastani) läbi viidud kliiniliste uuringute ohutusandmed näitavad, et linesoliidi ohutusprofiil lastel ei erine täiskasvanute omast.

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 u 30% linesoliidist, kuid puuduvad andmed peritoneaaldialüüsi ja hemoperfusiooni kohta. Linesoliidi kaks esmast metaboliiti eemalduvad hemodialüüsil organismist mõningasel määral.

Toksilisuse tunnused rottidel, kes said linesoliidi annuses 3000 mg/kg/päevas, olid aktiivsuse vähenemine ja ataksia, samas kui koertel, keda raviti linesoliidiga annuses 2000 mg/kg/päevas, tekkisid oksendamise ja treemor.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised antibakteriaalsed ained, ATC-kood: J01XX08

Üldised omadused

Linesoliid on sünteetiline antibiootikum, mis kuulub uude, oksasolidinoon-antibiootikumide gruppi. See grupp on *in vitro* aktiivne aeroobsete gram-positiivsete bakterite ja anaeroobsete mikroobide suhtes, inhibeerides ainulaadse mehhanismi abil selektiivselt bakterite valgusünteesi. Linesoliid seondub bakteri ribosoomides (23S alahikus 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 (MIC).

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>
Grampositiivsed aeroobid <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulaasnegatiivsed stafülokokid <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * C-rühma streptokokid G-rühma streptokokid
Grampositiivsed anaeroobid <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Resistentsed mikroorganismid</u>

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria species
Enterobacteriaceae
Pseudomonas 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 toime mehhanism 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, tuisistunud naha- ja nahastruktuuride nakkused, kateetrist tingitud baktereemia, teadmata põhjusega baktereemia ja muud nakkused). Kliinilise tervistumise määr kliiniliselt hinnatavas populatsioonis oli linesoliidi- ja vankomütsiinirühmas vastavalt 89,3% (134/150) ja 84,5% (60/71) [95% usalduspiirid: -4,9; 14,6].

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zyvoxid 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.

Vereseerumi C_{max} ja C_{min} 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. 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 epiteelkoes ja alveolaarrakkudes oli vastavalt 4,5 :1,0 ja 0,15 :1,0; mõõdetuna püsitasakaalu C_{\max} staadiumis. Ventrikulaar-/peritoneaalšundi ja essentsiaalse mittepõletikulise meningiidi väiksemahulises uuringus oli mitmekordse manustamise järgselt linesoliidi sisaldus tserebrospinaalvedelikus plasma suhtes C_{\max} korral 0,7:1,0.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Püsitasakaalu staadiumis eritub linesoliid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel või kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel peamiselt uriiniga, 40% PNU-142586 metaboliidina, 30% muutmata kujul ja 10% PNU-142300 metaboliidina. Väljaheites ei ole linesoliidi muutmata 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

Neerupuudulikkusega patsiendid:

Pärast ühekordset annust 600 mg tõusis raskekujulise 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 kergekujulise kuni mõõduka neerupuudulikkusega haigetel.

24-st raskekujulise 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).

Maksapuudulikkusega patsiendid:

Piiratud kliiniliste andmete põhjal võib väita, et kergekujulise ja mõõduka maksapuudulikkuse (*Child-Pugh* klass A ja B) korral linesoliidi, PNU-142300 ja PNU-142586 farmakokineetika ei muutu. Linesoliidi farmakokineetikat raskekujulise maksapuudulikkusega (*Child-Pugh* klass C) patsientidel ei

ole uuritud. Kuna linesoliid metaboliseerub mitteensümaatilisel teel, ei ole põhjust oodata muutunud maksatalitluse märkimisväärselt toimet linesoliidi metabolismile (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 iga 8 tunni tagant ööpäevas ligikaudu samasuguse eksponeerituse kui 600 mg kaks korda ööpäevas manustamine täiskasvanutele.

Kuni ühenädalastel vastsündinutel suurenes linesoliidi süsteemne kliirens (põhinedes kilogrammil kehamassi kohta) esimestel elunädalatel kiiresti. Seetõttu on vastsündinutel, kes saavad 10 mg/kg iga 8 tunni tagant, esimesel päeval pärast sündimist suurim süsteemne eksponeeritus. Kuid ravimi liigset kuhjumist organismis ei ole selle annustamisskeemi puhul esimesel elunädalal oodata, sest kliirensi kiirus järjest suureneb.

Noorukitel (12...17-aastastel) oli linesoliidi farmakokineetika pärast 600 mg annuse manustamist samasugune kui täiskasvanutel. Niisiis oli noorukitel, kellele manustati linesoliidi ööpäevas 600 mg iga 12 tunni tagant, samasugune ravimile eksponeeritus kui täiskasvanutel, kellele manustati samasugune annus.

Ventrikuloperitoneaalse šundiga lastel, kellele manustati linesoliidi annuses 10 mg/kg iga 12 või 8 tunni järel, täheldati nii ühekordse kui ka korduva manustamise järel tserebrospinaalvedelikus väga erinevaid linesoliidi kontsentratsioone. Tserebrospinaalvedelikus ei saavutatud alati terapeutilisi kontsentratsioone või need püsisid väga lühikest aega. Seetõttu ei ole linesoliidi empiiriline kasutamine kesknärvisüsteemi nakkusega laste raviks soovitatav.

Eakad patsiendid (≥65 a.):

Linesoliidi farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt.

Naispatsiendid:

Jaotusruumala on naistel mõnevõrra väiksem kui meestel ja keskmine kliirens on u 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 on oodata 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 spermatoosoidide küpsemist. Testosterooni lisamine ei omanud siinkohal positiivset efekti. Koertel, keda raviti 1 kuu vältel, ei esinenud epididümaalset hüpertroofiat, ehkki ilmnis samuti muutusi prostata kaalus, testistes ja 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 kergekujulist toksilisust emasloomadel annustega, mis olid väiksemad kui kliiniliselt kasutatavad annused. Leiti ka mõningast

lootetoksilisust, mis avaldus loote kehakaalu vähenemise, rinnaluulülide luustumishäirete, poegade elulemuse vähenemise ja tiinuse aja kerge pikenedesena.

Viimati mainitud häiret esines sagedamini koos kehakaalu vähenemisega. Rottidel vähenes poegade elulemus ja esines mõningast tiinuse kulu aeglustumist. 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 ilmnisid ka emasloomal (kliinilised sümptomid, kehakaalu ja toidutarbimise vähenemine). On teada, et see loomaliik on antibiootikumide suhtes tundlik.

Linesoliid ja selle metaboliidid erituvad imetavate rottide piima ja täheldatud kontsentratsioonid olid kõrgemad kui 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 kergelt 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 spontaanselt unilateraalse nägemisnärvi degeneratsiooniga, mida täheldati vananevatel rottidel ja seda võis süvendada tavapärase keskkonna muutus.

Prekliinilised andmed, mis põhinevad tavalistel korduva annuse toksilisuse 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

Infusioonilahus:

Glükoosmonohüdraat
Naatriumtsitraat (E331)
Veevaba sidrunhape (E330)
Vesinikkloriidhape (E507)
Naatriumhüdroksiid (E524)
Süstevesi.

Tabletid:

Tableti sisu:
Mikrokristalliline tselluloos (E460),
Maisitärklis,
Naatriumtärklisglükolaat tüüp A,
Hüdroksüpropüültselluloos (E463),
Magneesiumstearaat (E572).

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464),
Titaandioksiid (E171),
Makrogool 400,
Karnaubavaha (E903),

Punane tint Opacode Red S-1-15118 (koostis: farmatseutiline glasuur, vesi, punane raudoksiid (E172), n-butüülalkohol, propüleenglükool, ammooniumhüdroksiid).

6.2 Sobimatus

Infusioonilahus: 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).

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

Tabletid: Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Infusioonilahus: avamata kujul 3 aastat.

Pärast avamist: kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Tabletid 600 mg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Infusioonilahus: Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

Tabletid: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Infusioonilahus: Ühekordseks kasutamiseks ette nähtud kasutusvalmis, lateksivabad, mitmekihilised, polüolefiinkilest infusioonikotid (Excel või Freeflex), mis on suletud fooliumlaminaadist välispakendisse. Infusioonikott 300 ml lahust; pakitud karpi. Iga karp sisaldab 10 infusioonikotti.

Tabletid: Polüvinüülkloriid (PVC)-fooliumist blister, mis sisaldab 10 tabletti; pakitud karpi. Iga karp sisaldab 10 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahus: Ainult ühekordseks kasutamiseks. Eemaldage kaitseriba 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, tükikesteta lahust. Ärge kasutage kotte järjest ühendatuna. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Ärge kasutage uuesti osaliselt kasutatud kotte. Zyvoxidi infusioonilahust tohib kasutada koos järgmiste lahustega: 5% glükoosi infusioonilahus, 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahus, Ringerlaktaadi süstelahus (Hartmanni süstelahus).

Tabletid: Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F Kennedy
L-1855 Luxembourg
Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Zyvoxid 2 mg/ml infusioonilahus: 393802
Zyvoxid 600 mg õhukese polümeerikattega tablett: 394002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2012