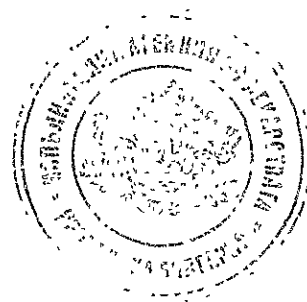
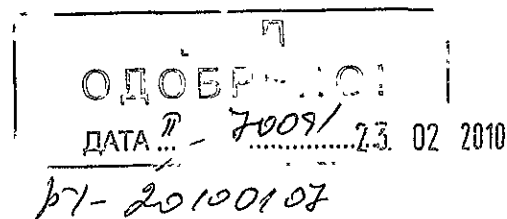


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOLINID Teva 600 mg film-coated tablets
ЗОЛИНИД Тева 600 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg линезолид.

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 185,73 mg лактоза (като лактоза монохидрат).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, продълговата, филмирана таблетка с надпис "93" от едната страна и "7490" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Когато е подходяща перорална терапия:

- Нозокомиална пневмония

Пневмония придобита в обществото

Линезолид е показан за лечение на придобита в обществото пневмония и нозокомиална пневмония, когато причинител са добре известни или подозирани Грам-положителни бактерии. Когато се определя дали терапията с линезолид е подходяща, трябва да се имат предвид резултатите от микробиологичните изследвания, както и информация за преобладаващата резистентност към антибактериални продукти сред Грам-положителните бактерии (вж. точка 5.1 за чувствителните микроорганизми).

Линезолид не е активен срещу инфекции причинени от Грам-отрицателни патогени. Ако се подозира Грам-отрицателен причинител, едновременно трябва да се започне и специфично лечение срещу Грам-отрицателни микроорганизми.

- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (вж. точка 4.4)

Линезолид е показан за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани **само** след потвърждаване с микробиологично изследване, че инфекцията е причинена от чувствителен Грам-положителен микроорганизъм. Линезолид не е активен срещу инфекции причинени от Грам-отрицателни патогени. Линезолид трябва да се използва само при пациенти с усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, с потвърдена или възможна коинфекция с Грам-негативни организми, ако не е налична алтернативна терапевтична възможност (вж. точка 4.4). При тези обстоятелства, едновременно **трябва** да се започне лечение и срещу Грам-отрицателния причинител.

Лечението с линезолид трябва да се започва в болница и само след консултация със съответния специалист като микробиолог или специалист по инфекциозни болести.

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за подходящо използване на антибактериални продукти.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Като първоначална терапия могат да се използват линезолид инфузионен разтвор, филмирани таблетки или перорална суспензия, ако са налични. Пациентите, които започват лечение с парентерална лекарствена форма, могат да преминат на перорално лечение, ако е подходящо, в зависимост от клиничното им състояние. При такива обстоятелства не се налага адаптиране на дозата, тъй като линезолид притежава перорална бионаличност от приблизително 100%.

Препоръчителна дозировка и продължителност на лечението при възрастни

Продължителността на лечението зависи от естеството на патогена, мястото на инфекцията и нейната тежест, както и от клиничното повлияване на пациента.

Посочените препоръки за продължителност на лечението отразяват тези използвани в клиничните изпитвания. За някои видове инфекция може би са подходящи по-краткосрочни режими, но не са били оценени в клинични изпитвания.

Максималната продължителност на лечението е 28 дни. Безопасността и ефикасността на линезолид прилаган за период по-дълъг от 28 дни не е била установена (вж. точка 4.4).

При инфекции с придружаваща бактериемия не се препоръчват повишаване на дозата или продължителността на лечението.

Препоръките за дозиране са както следва:

Инфекции	Доза	Продължителност на лечението
Нозокомиална пневмония	600 mg два пъти дневно	10-14 последователни дни
Пневмония придобита в обществото	600 mg два пъти дневно	10-14 последователни дни
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	600 mg два пъти дневно	10-14 последователни дни

Деца

Данните за безопасност и ефикасност на линезолид при деца и юноши (под 18 годишна възраст) са недостатъчни, за да се определят препоръките за дозиране (вж. точки 5.1 и 5.2). По тази причина, докато не се съберат достатъчно данни, употребата на линезолид в тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата.

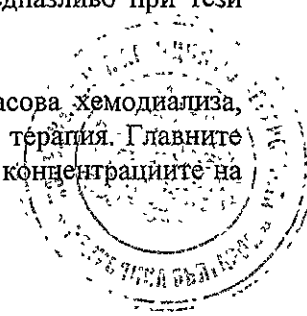
Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не се налага адаптиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс (ClCr) < 30 ml/min)

Не се налага адаптиране на дозата. Поради неустановено клинично значение на по-високата експозиция (до 10-кратно по-висока) за двата основни метаболита на линезолид при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, линезолид трябва да се използва особено предпазливо при тези пациенти и само ако очакваните ползи надвишават теоретичния риск.

Тъй като приблизително 30% от дозата на линезолид се елиминира при 3-часова хемодиализа, линезолид трябва да се прилага след диализата на пациенти, които са на такава терапия. Главните метаболити на линезолид се елиминират в известна степен чрез хемодиализа, но концентрациите на



тези метаболити остават значително по-високи след диализа, от тези наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност.

Поради това, линезолид трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които са на диализа и само ако очакваните ползи надвишават теоретичния риск.

Досега няма опит от приложението на линезолид на пациенти на продължителна перитонеална диализа в амбулаторни условия (CAPD) или алтернативно лечение за бъбречна недостатъчност (различно от хемодиализа).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Не се налага адаптиране на дозата. Все пак, клиничните данни са ограничени и затова се препоръчва линезолид да се използва при такива пациенти само ако очакваните ползи превишават теоретичния риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Препоръчаната доза линезолид трябва да се прилага два пъти дневно.

Път на въвеждане

Перорално приложение.

Филмираните таблетки могат да се приемат с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към линезолид или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Линезолид не трябва да се използва при пациенти, приемащи каквито и да са лекарствени продукти, които инхибират моноаминоксидаза А или В (напр. фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или в рамките на две седмици след приема на подобен лекарствен продукт.

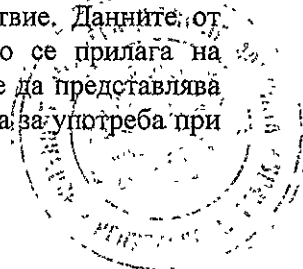
Линезолид не трябва да се прилага на пациенти с някое от следните клинични състояния или на една от следните терапии, освен ако не са на разположение условия за мониториране на артериалното налягане:

- Пациенти с неконтролирана хипертония, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполарна депресия, шизоафективно разстройство, остро състояние на конфузия
- Пациенти, приемащи някои от следните: инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.4), трициклични антидепресанти, серотонин 5-HT₁ рецепторни агонисти (триптани), директно и индиректно действащи симпатикомиметици (включително адренергичните бронходилататори, псевдоефедрин и фенилпропаноламин), вазопресорни продукти (напр. епинефрин, норепинефрин), допаминергични продукти (напр. допамин, добутамин), петидин или бузпирон.

Данните получени от проучвания при животни са показали, че линезолид и неговите метаболити могат да преминават в кърмата и съответно, кърменето трябва да бъде преустановено преди и по време на приложението му (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Линезолид е обратим неселективен инхибитор на моноаминоксидазата (MAO); все пак, в-дозите използвани за антибактериална терапия, той не проявява антидепресантно действие. Данните от проучванията за взаимодействие и относно безопасността на линезолид когато се прилага на пациенти с други основни заболявания и/или на съпътстваща терапия, която може да представлява риск от MAO инхибиране са много ограничени. Затова линезолид не се препоръчва за употреба при



тези обстоятелства, освен ако не е възможно непосредствено наблюдение и мониториране на реципиента (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите трябва да са предупредени да не приемат големи количества богати на триптамин храни (вж. точка 4.5). При пациенти, получаващи линезолид са били докладвани случаи на миелосупресия (включително анемия, левкопения, панцитопения и тромбоцитопения). В случаите с известен краен резултат, променените хематологични показатели са се възстановявали до изходните стойности след спиране на линезолид. Рискът от подобни ефекти изглежда е свързан с продължителността на лечението. По-често тромбоцитопенията се появява при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, независимо дали са на диализа или не. Затова се препоръчва внимателно мониториране на пациенти, които

- са с предшестваща анемия, гранулоцитопения или тромбоцитопения;
- получават съпътстваща терапия, която може да намали нивата на хемоглобина, да понижи броя на кръвните клетки или да промени броя на тромбоцитите или тяхната функция;
- са с тежка бъбречна недостатъчност;
- получават терапията повече от 10-14 дни.

Линезолид трябва да се прилага на такива пациенти, само ако е възможен непосредствен контрол на нивото на хемоглобина, кръвните клетки и броя на тромбоцитите.

Ако по време на лечението с линезолид се появи изразена миелосупресия, терапията трябва да бъде спряна, освен ако не се счита за абсолютно необходимо да продължи, като в този случай трябва да се предприемат мерки за интензивно мониториране на показателите на кръвта и подходящи терапевтични стратегии.

В допълнение се препоръчва ежеседмично контролиране на пълната кръвна картина (включително хемоглобин, тромбоцити и общ и диференциален брой на левкоцитите) при пациенти, получаващи линезолид без значение от изходните показатели на кръвната картина.

По време на клинични изпитвания с употреба по милосърдие, е била докладвана по-висока честота на тежка анемия при пациенти получавали линезолид за период по-дълъг от максимално препоръчания от 28 дни. Тези пациенти по-често са се нуждаели от кръвопреливане. Случаи на анемия, изискваща кръвопреливане са били докладвани и в постмаркетинговия период, като повечето от тях са били при пациенти получавали линезолид по-дълго от 28 дни.

При употребата на линезолид е било докладвано и за лактатна ацидоза. Пациентите, които получават признаци и симптоми на метаболитна ацидоза, включително рецидивиращо гадене или повръщане, коремна болка, ниски нива на бикарбонатите в кръвта или хипервентилация докато са на лечение с линезолид, се нуждаят от неотложна медицинска помощ.

В едно отворено клинично изпитване с тежко болни пациенти с вътресъдови катетърни инфекции, е била наблюдавана повишена смъртност сред пациентите лекувани с линезолид в сравнение с ванкомицин/ диклоксацилин/ оксацилин [78/363 (21,5%) спрямо 58/363 (16,0%)]. Основният фактор имащ отношение към нивото на смъртността е бил статусът на Грам-положителните инфекции в началото на изпитването. Смъртността е била сходна при пациенти с инфекции предизвикани единствено от Грам-положителни микроорганизми (съотношение на риск 0,96; 95% доверителен интервал: 0,58-1,59), но е била значително по-висока ($p=0,0162$) сред групата на пациентите получаващи линезолид, но с други причинители или без изолиран причинител в началото на терапията (съотношение на риск 2,48; 95% коефициент на доверителност: 1,38-4,46). Най-голямо несъответствие е настъпило по време на лечението и до 7 дни след спирането му. Повече пациенти в групата третиранас линезолид са получили допълнително Грам-отрицателни патогени по време на изпитването, и са умрели от инфекции причинени от Грам-отрицателни микроорганизми или от полимикробна инфекция. Затова при усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, линезолид трябва да се използва само при пациенти с установена или подозирана коинфекция с Грам-отрицателни организми, ако няма алтернативни терапевтични възможности (вж. точка 4.1). При

такива обстоятелства, едновременно трябва да бъде започнато и лечение срещу Грам-отрицателни микроорганизми.

Контролираните клинични изпитвания не са включвали пациенти с диабетно стъпало, декубитус или исхемични лезии, тежки изгаряния или гангрена. Затова опитът с приложението на линезолид за лечение на тези състояния е ограничен.

Линезолид трябва да се използва особено предпазливо при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и само ако очакваните благоприятни ефекти надвишават теоретичния риск (вж. точки 4.2 и 5.2).

Препоръчително е линезолид да се дава на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност само ако очакваните благоприятни ефекти надвишават теоретичния риск (вж. точки 4.2 и 5.2).

При почти всички антибиотици, включително линезолид е бил докладван псевдомембранозен колит. Затова е от значение при пациенти получили диария след приложението на който и да е антибиотик да се обсъди тази диагноза. Ако се подозира или се потвърди колит, дължащ се на антибиотици, има основание да се спре приложението на линезолид. Трябва да се предприемат съответните терапевтични мерки.

При употребата на почти всички антибиотици, включително линезолид, са били съобщавани случаи на свързана с антибиотиците диария и колит, включително псевдомембранозен колит и колит, дължащ се на *Clostridium difficile*. Тяхната тежест може да варира от лека диария до фатално тежък колит. Затова от особено значение е да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развиват сериозна диария по време на или след употребата на линезолид. Ако свързаната с антибиотици диария или колит се подозират или са били потвърдени, текущото лечение с антибактериални продукти, включително линезолид трябва да бъде преустановено и незабавно да се предприемат адекватни терапевтични мерки. В тази ситуация, продуктите потискащи перисталтиката са противопоказани.

Ефектите на терапията с линезолид върху нормалната флора не са били оценени в клинични изпитвания.

Употребата на антибиотици понякога може да доведе до свръхрастване на нечувствителни микроорганизми. Например, приблизително 3% от пациентите получаващи препоръчаните дози линезолид са получили кандидоза по време на клинични изпитвания. Ако в хода на лечението се появи суперпонирана инфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки.

Безопасността и ефикасността на линезолид за период по-дълъг от 28 дни не са установени.

При пациенти лекувани с линезолид е било съобщено за периферна невропатия и невропатия на зрителния нерв, понякога прогресираща до загуба на зрението; тези съобщения са били главно при пациенти лекувани по-дълго от максималния препоръчан период от 28 дни.

На всички пациенти трябва да бъде обяснено, че е необходимо да съобщават симптоми на увреждане на зрението като промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефекти на зрителното поле. В такива случаи се препоръчва бързо провеждане на офталмологичен преглед. Ако някои пациенти са приемали линезолид по-дълго от 28 дни, тяхната зрителна функция трябва да бъде редовно мониторирана.

Ако се появи периферна или очна невропатия, продължителното прилагане на линезолид трябва да се прецени спрямо потенциалния риск.

Съобщения за поява на конвулсии са били получени когато пациенти са лекувани с линезолид. В повечето от тези случаи е била налице анамнеза за гърчове или рискови фактори за гърчове.



състояния. Пациентите трябва да бъдат предупредени да информират лекуващите ги лекари, ако имат анамнеза за гърчова симптоматика.

Получени са били съобщения за серотонинов синдром асоцииран с едновременното приложение на линезолид и серотонинергични продукти, включително антидепресанти, като селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs). Поради тази причина, едновременното приложение на линезолид и серотонинергични продукти е противопоказана (вж. точка 4.3), с изключение на случаите, при които приложението на линезолид заедно със серотонинергични продукти е изключително необходимо. В такива случаи, пациентите трябва да бъдат непосредствено наблюдавани за признаци и симптоми на серотонинов синдром като когнитивна дисфункция, хиперпирексия, хиперрефлексия и липса на координация. Ако се появят такива признаци и симптоми, лекарите трябва да обсъдят спиране на един от двата продукта; ако се спре приложението на серотонинергичния продукт, могат да се появят симптоми на отнемане.

Линезолид обратимо потиска фертилитета и е причина за абнормна морфология на сперматозоидите при възрастни мъжки плъхове в експозиционни нива приблизително еквивалентни на тези, очаквани при хора; възможните ефекти на линезолид върху мъжката полова система при хора са неизвестни (вж. точка 5.3).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

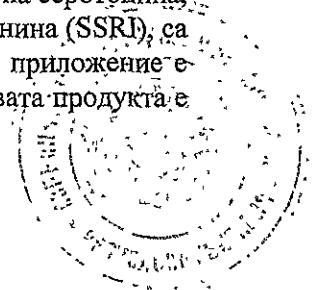
Линезолид е обратим и неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (MAO). Данните от проучвания за взаимодействия и за безопасността на линезолид когато е прилаган на пациенти със съпътстваща терапия, която може да ги постави в риск от MAO инхибиция са ограничени. Затова, линезолид не се препоръчва за употреба при такива обстоятелства, освен ако не е възможно непосредствено наблюдение и мониториране на реципиента (вж. точка 4.3).

В нормотензивни здрави доброволци, линезолид е усилил повишаването на артериалното налягане, предизвикано от псевдоефедрин и фенилпропаноламинов хидрохлорид. Едновременното приложение на линезолид с псевдоефедрин или фенилпропаноламин води до повишаване на систолното артериално налягане средно с 30-40 mm Hg в сравнение с 11-15 mm Hg, ако линезолид се прилага самостоятелно, 14-18 mm Hg при самостоятелно приложение на псевдоефедрин или фенилпропаноламин и 8-11 mm Hg с плацебо. Подобни изпитвания при пациенти с хипертония не са били провеждани. Препоръчително е при едновременно приложение с линезолид, дозата на вазопресорните продукти, включително и допаминергичните вещества да се титрира внимателно до достигане на желания отговор.

Потенциалното взаимодействие с декстрометорфан е било проучвано при здрави доброволци. Бил им е прилаган декстрометорфан (две дози от 20 mg през 4 часа) с или без линезолид. При здравите хора получавали линезолид и декстрометорфан, не са били наблюдавани ефекти на серотонинов синдром (объркване, делириум, безпокойство, тремор, зачервяване, обилно изпотяване, хиперпирексия).

Постмаркетингов опит: получено е едно съобщение от пациент, който е развил подобни на серотонинов синдром прояви докато е приемал линезолид и декстрометорфан, които са изчезнали след спиране на двата продукта.

По време на клиничната употреба на линезолид с инхибитори на обратното захващане на серотонина, включително антидепресанти, които са инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), са били докладвани случаи на серотонинов синдром. Затова, тъй като едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3), лечението на пациенти, за които приложението на двата продукта е от съществено значение е описано в точка 4.4.



При пациенти, получаващи линезолид и по-малко от 100 mg тирамин не е бил наблюдаван значим пресорен отговор. Това показва, че е необходимо да се избягва приема на големи количества храна и напитки с високо съдържание на тирамин (като зрели сирена, екстракт на мая, недестилирани алкохолни напитки и продукти на соевата ферментация като соев сос).

Линезолид не се метаболизира в откриваема степен от цитохром P450 (CYP) ензимната система и не инхибира нито един от клинично значимите при хора CYP изоформи (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Съответно, линезолид не индуцира P450 изоензимите при плъхове. Затова не се очакват индуцирани от CYP450 взаимодействия.

Ефектът на рифампицин върху фармакокинетиката на линезолид е бил проучен при шестнадесет здрави възрастни мъже доброволци, на които е бил прилаган 600 mg линезолид два пъти дневно за 2,5 дни с и без рифампицин 600 mg веднъж дневно в продължение на 8 дни. Рифампицин понижава C_{max} и AUC на линезолид средно с 21% [90% CI: 15, 27] и съответно средно с 32% [90% CI: 27, 37]. Механизмът на това взаимодействие и неговото клинично значение са неизвестни.

Когато към терапията с линезолид в стационарно състояние е бил добавен варфарин, е била установена 10% редукция на INR при едновременно приложение с 5% намаляване на областта под кривата. Данните от пациенти, получавали варфарин и линезолид са недостатъчни, за да се оцени клиничното значение, ако има такова, на този факт.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на линезолид при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциален риск при хора съществува.

Линезолид не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост, т.е. ако потенциалната полза надвишава теоретичния риск.

Проучванията при животни са показали, че линезолид и неговите метаболити могат да преминат в кърмата, съответно кърменето трябва да бъде преустановено преди и по време на приложението му.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са предупредени за вероятността да получат световъртеж докато приемат линезолид и трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини, ако се появи световъртеж.

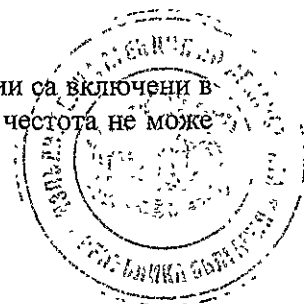
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу представя списък на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани с честота $\geq 0,1\%$ по време на клинични изпитвания, в които са били включени повече от 2,000 възрастни пациенти получавали линезолид в препоръчаните дози в продължение на до 28 дни.

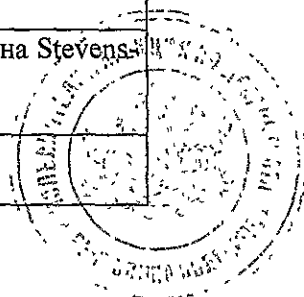
Приблизително 22% от пациентите са получили нежелани реакции; най-често съобщаваните са били главоболие (2,1%), диария (4,2%), гадене (3,3%) и кандидоза (предимно орална [0,8%] и вагинална [1,1%] кандидоза, виж таблицата по-долу).

Най-често съобщаваните нежелани реакции свързани с активното вещество и довели до спиране на лечението са били главоболие, диария, гадене и повръщане. Около 3% от пациентите са преустановили лечението поради свързани с продукта нежелани реакции.

Получените от постмаркетинговия опит допълнителни нежелани лекарствени реакции са включени в таблицата в категорията за честота "с неизвестна честота", тъй като истинската им честота не може да бъде определена от наличните данни.



Нежелани лекарствени реакции, появяващи се с честота > 0,1%		
Инфекции и инфестации	Чести	Кандидоза (предимно орална или вагинална) или гъбична инфекция
	Нечести	Вагинит
	С неизвестна честота	Колит, дължащ се на антибиотична терапия*, псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия, левкопения*, неутропения, тромбоцитопения*
	С неизвестна честота	Миелосупресия*, панцитопения*, анемия*
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Лактацидоза *
Психиатрични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, извращения на вкуса (метален вкус)
	Нечести	Световъртеж, хипестезия, парестезия
	С неизвестна честота	Серотонинов синдром**, конвулсии*, периферна невропатия*
Нарушения на окото	Нечести	Замъглено зрение
	С неизвестна честота	Очна невропатия
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Съдови нарушения	Нечести	Хипертония, флебит/тромбофлебит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене, повръщане
	Нечести	Локализирана или дифузна коремна болка, констипация, сухота в устата, диспепсия, гастрит, глосит, кашави изпражнения, панкреатит, стоматит, нарушения на езика или промяна в цвета
	С неизвестна честота	Промяна в оцветяването на зъбната повърхност
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в чернодробните функционални показатели
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Нечести	Дерматит, диафореза, пруритус, обрив, уртикария
	С неизвестна честота	Булозни нарушения, като тези описани при синдрома на Stevens-Johnson, ангиоедем, алопеция
Нарушения на	Нечести	Полиурия



бъбреците и пикочните пътища		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вулвовагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Втрисане, изтощение, повишена температура, повишена жажда, локализирана болка
Изследвания		
Биохимия	Чести	Повишени AST, ALT, LDH, алкална фосфатаза, BUN, креатинин киназа, липаза, амилаза или постпрандиална кръвна захар Понижаване на общия белтък, албумин, натрий или калций Повишаване или понижаване на калия или бикарбоната
	Нечести	Увеличаване на общия билирубин, креатинин, натрий или калций Понижение на постпрандиалната кръвна захар Повишаване или понижаване на хлоридите
Хематология	Чести	Увеличени неутрофили или еозинофили Намален хемоглобин, хематокрит или брой еритроцити Увеличени или намалени тромбоцити и бели кръвни клетки
	Нечести	Увеличаване на броя на ретикулоцитите Намаление на неутрофилите
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$	
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	

* Вижте точка 4.4

** Вижте точки 4.3 и 4.5

† Вижте по-долу.

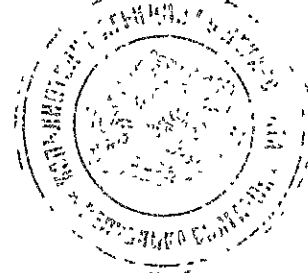
В изолирани случаи като сериозни са били приети следните нежелани реакции на линезолид: локализирана коремна болка, преходни исхемични атаки, хипертония, панкреатит и бъбречна недостатъчност.

По време на клинични изпитвания е било съобщено за един случай на аритмия (тахикардия) като свързан с лекарството.

† В контролирани клинични изпитвания, при които линезолид е бил прилаган за до 28 дни, при малко от 0,1% от пациентите е била докладвана анемия. В програмата за употреба по милосърдие при пациенти със животозастрашаващи инфекции и други придружаващи заболявания, процентът на пациентите, които са развили анемия докато са получавали линезолид за ≤ 28 дни е бил 2,5% (33/1326), в сравнение с 12,3% (53/430), когато са били лекувани за повече от 28 дни. Частта от случаите, при които е било съобщавано за свързана с веществото сериозна анемия, изискваща кръвопреливане е бил 9% (3/33) при пациентите лекувани ≤ 28 дни и 15% (8/53) при тези, лекувани за повече от 28 дни.

Данните за безопасност от клинични изпитвания, основаващи се на повече от 500 педиатрични пациенти (от раждането до 17 годишна възраст), не са дали нова информация, която да показва, че профилът на безопасност на линезолид при педиатрични пациенти се различава от този при възрастни.

4.9 Предозиране



Не е известен специфичен антидот.

Не са били съобщавани случаи на предозиране. Все пак, следната информация може да е полезна: препоръчва се използването на симптоматични средства и поддържане на гломерулната филтрация. Приблизително 30% от дозата на линезолид се отстранява при 3 часова хемодиализа, но липсват данни за отстраняването му по време на перитонеална диализа или хемоперфузия. С хемодиализа до известна степен се отстраняват и двата основни метаболита на линезолид.

Признаците на токсичност при плъхове след дози от 3 000 mg/kg дневно линезолид са били понижена активност и атаксия, докато кучетата получавали доза от 2 000 mg/kg дневно са имали повръщане и тремор.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антибиотици.

АТС код: J01X X08

Общи свойства

Линезолид е синтетичен антибактериален агент, който принадлежи към нов клас антимикуробни вещества, оксазолидони. Притежава *in vitro* активност спрямо аеробни и анаеробни Грам-положителни бактерии. Линезолид селективно инхибира белтъчната синтеза на бактериите чрез уникален механизъм на действие. По-специално, той се свързва с място на бактериалната рибозома (23S от 50S субединицата) и предотвратява образуването на функционален 70S инициращ комплекс, който е съществен компонент за процеса на трансляция.

In vitro пост-антибиотичния ефект (PAE) на линезолид за *Staphylococcus aureus* е бил приблизително 2 часа. Когато е измерван в животински модели, *in vivo* PAE е бил съответно 3,6 и 3,9 часа за *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. В проучвания при животни, ключовият фармакодинамичен параметър за ефикасност е бил времето, за което плазмените нива на линезолид превишават минималната инхибираща концентрация (MIC) за инфекциозния причинител.

Гранични точки

Граничните точки за минималната инхибираща концентрация, установени от Европейския комитет по изпитване на антимикуробната чувствителност (EUCAST) за стафилококи и ентерококи са Чувствителни ≤ 4 mg/l и Резистентни > 4 mg/l. За стрептококи (включително *S. pneumoniae*) граничната точка е Чувствителни ≤ 2 mg/l и Резистентни > 4 mg/l.

Несвързани с определен вид MIC гранични стойности са Чувствителни ≤ 2 mg/l и Резистентни > 4 mg/l. Неспецифичните за определен вид гранични стойности са били определени главно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни и са независими от разпределението на MIC за специфични видове. Те са за употреба само при микроорганизми, за които няма дадени специфични гранични стойности и не са за тези видове, при които не се препоръчва изследване за чувствителност.

Чувствителност

Преобладаващата придобита резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, и когато се лекуват тежки инфекции е желателно да се получи информация за резистентност в областта. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно мнение, когато локално преобладаващата резистентност е такава, че ползата от даден агент в поне някои типове инфекции е под въпрос.



Категория		
<u>Чувствителни микроорганизми</u>	Грам-положителни аероби:	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Коагулаза-негативни staphylococci <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Стрептококи група С Стрептококи група G
	Грам-положителни анаероби:	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Резистентни микроорганизми</u>		<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> видове <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> видове

* Клиничната ефикасност е била доказана за чувствителни изолати в одобрени клинични показания.

Макар че линезолид показва известна *in vitro* активност срещу *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, данните за доказване на неговата клинична ефикасност са недостатъчни.

Резистентност

Кръстосана резистентност

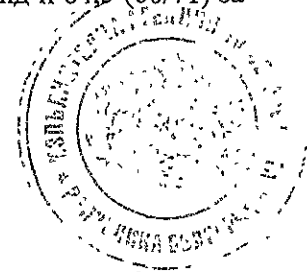
Механизмът на действие на линезолид се различава от тези при другите класове антибиотици. Проучванията *in vitro* с клинични изолати (включително метицилин-резистентни стафилококи, ванкомицин-резистентни ентерококи и пеницилин- и еритромицин-резистентни стрептококи) са показали, че линезолид обикновено е активен срещу тези организми, които са резистентни на един или повече класове антимикробни агенти.

Резистентността към линезолид е свързана с точкова мутация в гена, кодиращ 23S rRNA. Както е било документирано и за другите антибиотици, когато се използва при пациенти с трудни за лечение инфекции и/или за продължителни периоди, се очертава намаляване на чувствителността към линезолид. Резистентност към линезолид е била докладвана при ентерококи, *Staphylococcus aureus* и коагулаза-негативни стафилококи. Това като цяло е било свързано с голяма продължителност на терапията и наличието на протези или недренирани абсцеси. Когато резистентните на антибиотици микроорганизми се намерят в болницата, важно е да се обърне внимание на политиката за контрол на инфекциите.

Информация от клинични изпитвания

Изпитвания в педиатричната популация

В едно открито клинично изпитване, ефикасността на линезолид (10 mg/kg на 8h) е била сравнена с ванкомицин (10-15 mg/kg на 6h - 24h) в лечението на инфекции предизвикани от суспектни или доказано резистентни Грам-положителни патогени (включително нозокомиална пневмония, усложнени инфекции на кожата и кожните структури, катетърна бактериемия, бактериемия от неизвестен източник, и други инфекции), при деца от раждането до 11 годишна възраст. Степента на клинично излекуване в оценяваната популация е била 89,3% (134/150) за линезолид и 84,5 (60/71) за ванкомицин (95% CI: - 4,9, 14,6).



5.2 Фармакокинетични свойства

Линезолид съдържа предимно S-линезолид, който е биологично активен и се метаболизира като образува неактивни производни.

Абсорбция

След перорално приложение линезолид се абсорбира бързо и в голяма степен. Максималните плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на линезолид (перорално и интравенозно приложение в изпитване с преминаване) е пълна (приблизително 100%). Абсорбцията не се повлиява значително от храната, а абсорбцията на пероралната суспензия е сходна с тази, която се наблюдава при филмираните таблетки.

Плазмените C_{max} и C_{min} на линезолид (средна и [стандартно отклонение]) в стационарно състояние след двукратно дневно интравенозно приложение на 600 mg са били определени съответно като 15,1 [2,5] mg/l и 3,68 [2,68] mg/l.

В друго изпитване след перорална доза от 600 mg два пъти дневно до стационарно състояние, C_{max} и C_{min} са били определени съответно като 21,2 [5,8] mg/l и 6,15 [2,94] mg/l. Стационарно състояние е било достигнато след втората доза.

Разпределение

Обемът на разпределение в стационарно състояние достига средно около 40-50 литра при здрави възрастни и е приблизително колкото общото съдържание на вода в организма. Свързването с плазмените протеини е около 31% и не зависи от концентрацията.

Концентрациите на линезолид са били определяни в различни телесни течности от ограничен брой индивиди в изпитвания с доброволци, след многократно дозиране. Съотношението на линезолид в слюнката и потта спрямо плазмата е било 1,2:1,0 и съответно 0,55:1,0. Съотношението за течността по епителните повърхности и алвеоларните клетки на белите дробове са били съответно 4,5:1,0 и 0,15:1,0, като измерванията са правени на C_{max} в стационарно състояние. В малко проучване на индивиди с гастро-перитонеален шънт и невъзпалени мозъчни обвивки, съотношението между линезолид в цереброспиналната течност и плазмата при C_{max} е било 0,7:1,0 след многократни дози линезолид.

Метаболизъм

Линезолид се метаболизира главно чрез оксидация на морфолиновия пръстен, което води до образуването на два неактивни производни на карбоксилни киселини с отворен пръстен; аминоксидоцетна киселина (PNU-142300) и хидроксиетил глицин (PNU-142586). Хидроксиетил глицин (PNU-142586) е основният метаболит при хора и се приема, че се образува чрез неензимен процес. Аминоксидоцетната киселина (PNU-142300) е в по-малко количество. Били са характеризирани и други малки неактивни метаболити.

Елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност, линезолид се екскретира предимно в стационарно състояние в урината като PNU-142586 (40%), изходно вещество (30%) и PNU-142300 (10%). Фактически, изходното вещество не се намира във фецеса, но около 6% и съответно 3% от всяка доза се появява като PNU-142586 и PNU-142300. Елиминационният полуживот на линезолид средно достига около 5-7 часа.

Извънбъбречният клирънс представлява приблизително 65% от общия клирънс на линезолид. При нарастващи дози на линезолид е била наблюдавана в малка степен нелинейност в клирънса. Това



изглежда е следствие на по-ниския бъбречен и извънбъбречен клирънс при по-високи концентрации на линезолид. Все пак, разликата в клирънса е малка и не отразява общия елиминационен полуживот.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

След единична доза от 600 mg, в плазмата на пациенти с бъбречна недостатъчност (напр. креатининов клирънс < 30 ml/min) е било намерено 7-8кратно повишаване на експозицията на двата основни метаболита на линезолид. Все пак, не е имало увеличаване на AUC на изходното вещество. Въпреки че има известно отстраняване на основните метаболити на линезолид посредством хемодиализа, плазмените им нива след единична доза от 600 mg са били все още значително по-високи след диализа от тези наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност.

При 24 пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, 21 от които са били на хемодиализа, пиковите плазмени концентрации на двата основни метаболита след неколкодневно приложение, са били около 10-кратно по-високи от тези наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на линезолид не са били променени. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено поради наличните ограничени данни за безопасност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Ограничени данни са показали, че фармакокинетиката на линезолид, PNU-142300 и PNU-142586 не се променя при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh клас A или B). Фармакокинетиката на линезолид при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) не е била оценявана. Все пак, тъй като линезолид се метаболизира посредством неензимен процес, увреждане на чернодробната функция не се очаква да повлияе неговия метаболизъм (вж. точки 4.2 и 4.4).

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

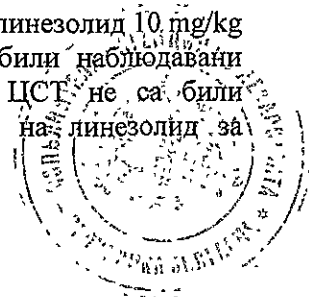
Данните за безопасност и ефикасност на линезолид при деца и юноши (под 18 годишна възраст) са недостатъчни и следователно употребата на линезолид в тази възрастова група не се препоръчва (вж. точка 4.2). За установяване на препоръките за дозиране са необходими допълнителни изпитвания на безопасност и ефикасност. Фармакокинетичните изпитвания са показали, че след единична или многократни дози при деца (1 седмица до 12 години), клирънсът на линезолид (определен на kg телесно тегло) е бил по-висок при педиатрични пациенти отколкото при възрастни, но намалява с нарастване на възрастта.

При деца на възраст от 1 седмица до 12 години, приложението на 10 mg/kg на всеки 8 часа дневно е довело до експозиция близка до тази постигната с 600 mg два пъти дневно при възрастни.

При новородени на възраст до 1 седмица, системният клирънс на линезолид (определен на kg телесно тегло) се повишава бързо през първата седмица от живота. Затова прилагането на 10 mg/kg на всеки 8 часа ще даде най-високата системна експозиция през първия ден след раждането. Все пак, с този дозов режим не се очаква много високо натрупване през първата седмица от живота, тъй като клирънсът се повишава бързо през този период от живота.

При юноши (12 до 17 години), фармакокинетиката на линезолид е била сходна с тази при възрастни след доза от 600 mg. Затова приложението на 600 mg на всеки 12 часа на юноши ще даде сходна експозиция с тази наблюдавана при възрастни, получаващи същата доза.

При педиатрични пациенти с гастро-перитонеален шънт, на които е бил прилаган линезолид 10 mg/kg на 12 или на 8 часа след единична доза или многократно приложение, са били наблюдавани разнообразни концентрации на линезолид в цереброспиналната течност. В ЦСТ не са били достигнати или поддържани терапевтични концентрации. Затова употребата на линезолид за



емпирично лечение на педиатрични пациенти с инфекции на централната нервна система не се препоръчва.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на линезолид не се променя съществено при пациенти над 65 годишна възраст.

Жени

Жените са с малко по-нисък обем на разпределение от този при мъжете, а средния клирънс е намален с приблизително 20% след корекция съобразно телесното тегло. Плазмените концентрации при жени са по-високи и това може до известна степен да се дължи на разликите в телесното тегло. Все пак, тъй като средния полуживот на линезолид не е много различен при мъже и жени, плазмените концентрации при жени не се очаква да се повишат съществено над поносимите и затова не се налага адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Линезолид е понижил фертилитета и репродуктивните способности на мъжки плъхове при експозиционни нива приблизително еквивалентни на тези, очаквани при хора. При полово зрели животни тези ефекти са били обратими. Все пак, тези ефекти не са претърпели обратно развитие при млади животни, на които е даван линезолид през почти целия период на полово съзряване. Били са отбелязани абнормна клетъчна морфология на сперматозоидите, хипертрофия на епителните клетки и хиперплазия на епидидима при зрели мъжки плъхове. Изглежда линезолид повлиява матурацията на сперматозоидите при плъхове. Добавянето на тестостерон не е оказало влияние върху ефектите на линезолид върху фертилитета. Епидидималната хипертрофия не е била наблюдавана при кучета получавали линезолид в продължение на 1 месец, въпреки че промените в теглото на просатата, тестисите и епидидима са били ясно изразени.

Проучванията за репродуктивна токсичност при мишки и плъхове не са доказали тератогенен ефект при експозиционни нива 4 пъти по-високи или еквивалентни съответно на очакваните при хора. Същите концентрации на линезолид са предизвикали токсични прояви у мишки и са били свързани с повишаване на ембрионалната смъртност, включително загуба на цялото поколение, намалено тегло на фетуса и усилване на нормалната генетична предиспозиция на вариации на стернума при мишки. При плъхове е била отбелязана лекостепенна токсичност сред майките при експозиция по-ниска от очакваната клинична експозиция. Забелязани са лекостепенна фетална токсичност, проявяваща се с намалено телесно тегло на фетуса, забавена осификация на костите, намалена преживяемост на новородените и леко забавена матурация.

При чифтосване на същото поколение е намерено доказателство за обратимо доза-зависимо повишаване на пре-имплантационна загуба с кореспондиращо понижаване на фертилитета. При зайци, намаленото тегло на фетусите се е появявало само при наличие на майчина токсичност (клинични признаци, забавено наддаване на тегло и консумация на храна) в по-ниско експозиционно ниво 0,06 пъти, в сравнение с очакваното при хора въз основа на AUC. Известно е, че този вид е чувствителен на действието на антибиотици.

Линезолид и неговите метаболити се екскретират в млякото на лактиращи плъхове и наблюдаваните концентрации са били по-високи от тези в плазмата на майката.

Линезолид е довел до обратима миелосупресия при плъхове и кучета.

При плъхове, на които е бил прилаган перорално линезолид в продължение на 6 месеца в доза 80 mg/kg дневно, е била наблюдавана необратима минимална до лека аксонална дегенерация на схиатусовия нерв; същата аксонална дегенерация е била наблюдавана и при един мъж в тази доза по време на некропсия след 3 месеца. За да се проучат доказателствата за дегенерация на зрителния нерв, е била извършена оценка на перфузионно-фиксираны тъкани. След 6 месеца приложение при 2 от 3 мъжки плъха е била видна минимална до умерена дегенерация на зрителния нерв, но директната взаимовръзка с лечението е била неубедителна, поради острия характер на находката и

асиметричното ѝ разпределение. Наблюдаваната дегенерацията на зрителния нерв е била микроскопски сравнима със спонтанната унилатерална дегенерация на зрителния нерв, съобщавана при възрастни плъхове и може да е изостряне на обща промяна.

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност, с изключение на онези, вече описани в съответните точки на тази Кратка характеристика на продукта. Проучвания за канцерогенен потенциал /онкогенност не са били провеждани с оглед на кратката продължителност на приложение и липсата на генотоксичност в стандартния набор от изпитвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Лактоза монохидрат диспергирана
Царевично нишесте
Кросповидон
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910 5сР (Е464)
Макрогол 400
Титанов диоксид (Е171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери.
OPA/Alu/PVC- алуминиеви блистери
Опаковки от: 1, 10, 20, 30, 50, 60, 100 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В.Гогол" 15, ет. 1
1124 София
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2010

