

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Лізедіа, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 600 мг лінезоліду.

Допоміжні речовини з відомим ефектом:

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25,2 мг лактози моногідрат.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 0,043-0,065 ммоль (1-1,5 мг) натрію.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Білі, овальні, двоопуклі таблетки довжиною $18,7 \pm 0,2$ мм, шириною $9,8 \pm 0,2$ мм та товщиною $6,7 \pm 0,3$ мм, з написом «600» з одного боку синім чорнилом.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Терапевтичні показання

Нозокоміальна пневмонія

Негоспітальна пневмонія

Лізедіа показаний у дорослих для лікування негоспітальної та нозокоміальної пневмонії, якщо відомо або є підозра, що вони спричинені чутливими грампозитивними бактеріями. При визначенні доречності лікування лінезолідом слід брати до уваги результати мікробіологічних тестів або інформацію про поширеність резистентності до антибактеріальних засобів серед грампозитивних бактерій (див. розділ 5.1 щодо відповідних організмів).

Лінезолід не активний проти інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками. Специфічну терапію проти грамнегативних мікроорганізмів слід розпочинати одночасно, якщо підтверджений грамнегативний збудник або існує підозра його присутності.

Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (див. розділ 4.4)

Лізедіа показаний дорослим для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, **лише** якщо мікробіологічні дослідження підтвердили, що інфекція спричинена чутливими грампозитивними бактеріями.

Лінезолід не активний проти інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками. Лінезолід слід застосовувати лише пацієнтам із ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин із відомою або можливою супутньою інфекцією грамнегативних мікроорганізмів у разі відсутності альтернативних варіантів лікування (див. розділ 4.4). За таких обставин **необхідно** одночасно розпочати лікування проти грамнегативних мікроорганізмів.

Застосування лінезоліду слід розпочинати лише в умовах лікарні та після консультації з відповідним спеціалістом, таким як мікробіолог або інфекціоніст.



Слід звернути увагу на офіційні вказівки щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Дозування

Лізедіа розчин для інфузій, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, або пероральна суспензія можна призначати у якості початкової терапії. Пацієнтів, які починають лікування парентеральною формою, можна перевести на пероральний прийом за наявності клінічних показань. За таких обставин корекція дози не потрібна, оскільки біодоступність лінезоліду при пероральному застосуванні становить приблизно 100 %.

Рекомендована доза та тривалість лікування для дорослих

Тривалість лікування залежить від збудника, локалізації інфекції та її тяжкості, а також від клінічної реакції пацієнта.

Наведені нижче рекомендації щодо тривалості терапії відповідають тим, які використовувалися в клінічних дослідженнях. Стислі схеми лікування можуть стати придатними для деяких типів інфекцій, але їх не перевіряли у клінічних дослідженнях.

Максимальна тривалість лікування становить 28 днів. Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні протягом періодів понад 28 днів не встановлені (див. розділ 4.4).

Немає необхідності збільшувати рекомендовану дозу або тривалість лікування інфекцій, пов'язаних із супутньою бактеріємією.

Рекомендовані дози розчину для інфузій та таблеток/гранул для пероральної суспензії ідентичні та наведені нижче:

Інфекції	Доза	Тривалість лікування
Нозокоміальна пневмонія	600 мг двічі на день	10-14 днів поспіль
Негоспітальна пневмонія		
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	600 мг двічі на день	

Діти

Безпека та ефективність лінезоліду дітям віком до 18 років не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділах 4.8, 5.1 і 5.2, але рекомендації щодо дозування надати неможливо.

Люди похилого віку

Корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок

Коригування дози не потрібне (див. розділи 4.4 та 5.2).

Важкі порушення функції нирок (тобто $CL_{CR} < 30$ мл/хв)

Корекція дози не потрібна. Через невідоме клінічне значення більш високої експозиції (до 10 разів) двох основних метаболітів лінезоліду у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю, лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю цим пацієнтам і лише тоді, коли вважається, що очікувана користь переважає теоретичний ризик.

Оскільки приблизно 30% дози лінезоліду виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, лінезолід слід застосовувати після діалізу пацієнтам, які отримують таке лікування. Основні метаболіти



лінезоліду певною мірою виводяться за допомогою гемодіалізу, але концентрації цих метаболітів після діалізу все ще значно вищі, ніж концентрації, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з легкою або помірною нирковою недостатністю.

Тому лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із важкою нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі, і лише тоді, коли очікувана користь перевищує теоретичний ризик.

На сьогоднішній день немає досвіду застосування лінезоліду пацієнтам, які проходять постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) або альтернативні методи лікування ниркової недостатності (окрім гемодіалізу).

Порушення функції печінки

Корекція дози не потрібна. Однак клінічні дані обмежені, тому таким пацієнтам рекомендується застосовувати лінезолід лише тоді, коли вважається, що очікувана користь перевищує теоретичний ризик (див. розділи 4.4 та 5.2).

Спосіб застосування

Рекомендовану дозу лінезоліду слід застосовувати перорально двічі на день.

Спосіб застосування: перорально.

Таблетки, вкриті оболонкою, можна приймати незалежно від прийому їжі.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Лінезолід не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-який лікарський засіб, що пригнічує моноаміноксидазу А або В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксазид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому будь-якого такого лікарського засобу.

У разі відсутності засобів для ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску лінезолід не слід призначати пацієнтам із наведеними нижче основними клінічними захворюваннями або із наступними типами супутніх лікарських засобів, а саме:

- Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, феохромоцитомою, карциною, тиреотоксикозом, біполярною депресією, шизоафективним розладом, гострими станами сплутаності свідомості.
- Пацієнтам, які приймають будь-які з наступних лікарських засобів: інгібітори зворотного захоплення серотоніну (див. розділ 4.4), трициклічні антидепресанти, агоністи рецепторів серотоніну 5-HT₁ (триптани), симпатоміметики прямої та непрямої дії (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин і фенілпропаноламін), вазопресивні засоби (наприклад, адреналін, норадреналін), дофамінергічні засоби (наприклад, дофамін, добутамін), петидин або буспірон.

Дані, отримані на тваринах, свідчать про те, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати в грудне молоко, тому годування груддю слід припинити до та протягом усього періоду застосування (див. розділ 4.6).

4.4 Особливі попередження та застереження щодо застосування

Мієлосупресія

Повідомлялося про мієлосупресію (включаючи анемію, лейкопенію, панцитопенію та тромбоцитопенію) у пацієнтів, які отримували лінезолід. У випадках, коли результати відомі



при припиненні прийому лінезоліду, уражені гематологічні параметри підвищувалися до рівнів перед лікуванням. Ризик цих ефектів, очевидно, пов'язаний із тривалістю лікування. Пацієнти літнього віку, які отримують лінезолід, можуть мати більший ризик розвитку дискразії крові, ніж пацієнти молодшого віку. Тромбоцитопенія може виникати частіше у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, незалежно від того, перебувають вони на діалізі чи ні. Тому рекомендується ретельний моніторинг формули крові у пацієнтів, у яких: наявна анемія, гранулоцитопенія або тромбоцитопенія; які отримують супутні лікарські засоби, що можуть знижувати рівень гемоглобіну, зменшувати кількість крові або негативно впливати на кількість або функцію тромбоцитів; у яких наявна гостра ниркова недостатність; які отримують більше 10-14 днів терапії. Лінезолід слід призначати таким пацієнтам лише за умови ретельного моніторингу рівня гемоглобіну, формули крові та кількості тромбоцитів.

Якщо під час терапії лінезолідом виникає значна мієлосупресія, лікування слід припинити, за винятком випадків, коли продовження терапії вважається абсолютно необхідним; у такому випадку слід проводити інтенсивний моніторинг формули крові та відповідні стратегії лікування.

Крім того, рекомендовано щотижня контролювати загальний аналіз крові (включаючи рівень гемоглобіну, тромбоцитів і загальну та диференційовану кількість лейкоцитів) у пацієнтів, які отримують лінезолід, незалежно від вихідного аналізу крові.

У дослідженнях випробувального застосування повідомлялося про більш високу частоту серйозної анемії у пацієнтів, які отримували лінезолід довше максимальної рекомендованої тривалості у 28 днів. Ці хворі частіше потребували переливання крові. У постмаркетинговий період також повідомлялося про випадки анемії, що вимагала переливання крові, причому більше випадків відзначалося у пацієнтів, які отримували терапію лінезолідом більше 28 днів.

У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки сидеробластичної анемії. Там, де час початку був відомий, більшість пацієнтів отримували терапію лінезолідом більше 28 днів. Більшість пацієнтів повністю або частково одужали після припинення прийому лінезоліду з лікуванням анемії або без неї.

Дисбаланс смертності в клінічних дослідженнях у пацієнтів із грампозитивними інфекціями кровотоку, пов'язаними з катетером

У відкритому дослідженні за участю важкохворих пацієнтів із внутрішньо-судинними катетерними інфекціями спостерігалася підвищена смертність у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом, порівняно з ванкомицином/диклоксациліном/оксациліном [78/363 (21,5%) проти 58/363 (16,0%)]. Основним фактором, що впливав на рівень смертності, був грампозитивний інфекційний статус на початку дослідження. Рівень смертності був подібним у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грампозитивними мікроорганізмами (співвідношення шансів 0,96; 95% довірчий інтервал: 0,58-1,59), але був значно вищим ($p=0,0162$) у групі лінезоліду у пацієнтів з будь-яким іншим патогеном або без нього на початковому рівні (співвідношення шансів 2,48; 95% довірчий інтервал: 1,38-4,46). Найбільший дисбаланс спостерігався під час лікування та протягом 7 днів після припинення прийому досліджуваного лікарського засобу. Більше пацієнтів у групі, яка приймала лінезолід, заразилися грамнегативними збудниками під час дослідження та померли від інфекції, спричиненої грамнегативними збудниками, та полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин лінезолід слід застосовувати лише пацієнтам із відомою або можливою супутньою інфекцією грамнегативних мікроорганізмів, якщо немає альтернативних варіантів лікування (див. розділ 4.1). За таких обставин необхідно одночасно розпочати лікування проти грамнегативних мікроорганізмів.

Антибіотикоасоційована діарея та коліт

Про антибіотико-асоційовану діарею та антибіотико-асоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і *Clostridium difficile*-асоційовану діарею, повідомляли у зв'язку із



застосуванням майже всіх антибіотиків, включаючи лінезолід, і вона може варіюватися за ступенем тяжкості від легкої діареї до летального коліту. Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після застосування лінезоліду розвивається сильна діарея. Якщо є підозра або підтверджена діарея, пов'язана з прийомом антибіотиків, або підтверджений антибіотико-асоційований коліт, лікування антибактеріальними препаратами, включаючи лінезолід, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. У цій ситуації протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

Лактоацидоз

Повідомлялося про лактоацидоз при застосуванні лінезоліду. Пацієнтам, у яких під час прийому лінезоліду виникають ознаки та симптоми метаболічного ацидозу, включаючи періодичну нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонату або гіпервентиляцію, слід негайно надати медичну допомогу. У разі виникнення лактоацидозу слід зважити переваги продовження застосування лінезоліду та потенційні ризики.

Мітохондріальна дисфункція

Лінезолід пригнічує синтез мітохондріального білка. Побічні ефекти, такі як лактоацидоз, анемія та нейропатія (зорова та периферична), можуть виникнути в результаті цього пригнічення; такі явища частіше спостерігаються, коли лікарський засіб застосовують довше 28 днів.

Серотоніновий синдром

Існують спонтанні повідомлення про серотоніновий синдром, пов'язаний із одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних засобів, включаючи антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та опіоїди (див. розділ 4.5). Таким чином, одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів протипоказане (див. розділ 4.3), за винятком випадків, коли одночасне застосування лінезоліду та супутніх серотонінергічних засобів є обов'язковим. У таких випадках слід уважно спостерігати за пацієнтами щодо ознак та симптомів серотонінового синдрому, таких як когнітивна дисфункція, гіперпірексія, гіперрефлексія та порушення координації. У разі появи ознак або симптомів лікарі повинні розглянути можливість припинення застосування одного або обох препаратів; якщо супутній серотонінергічний засіб скасувати, можуть виникнути симптоми відміни.

Периферична та оптична нейропатія

У пацієнтів, які отримували лінезолід, повідомлялося про периферичну нейропатію, а також оптичну нейропатію та неврит зорового нерва, які іноді прогресували до втрати зору; ці повідомлення стосуються переважно пацієнтів, які отримували лікування довше максимальної рекомендованої тривалості у 28 днів.

Усім пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни колірного сприйняття, нечіткість зору або дефект поля зору. У таких випадках рекомендується негайна оцінка з направленням до офтальмолога, якщо це необхідно. Якщо будь-який пацієнт приймає Лізедіа довше рекомендованих 28 днів, слід регулярно контролювати його функцію зору.

У разі виникнення периферичної або оптичної нейропатії продовження застосування Лізедіа слід зважити щодо потенційних ризиків.

При застосуванні лінезоліду у пацієнтів, які зараз приймають або нещодавно приймали протимікобактеріальні препарати для лікування туберкульозу, може підвищитися ризик нейропатій.



Судоми

Повідомлялося про виникнення судом у пацієнтів під час лікування лінезолідом. У більшості з цих випадків повідомлялося про судомні напади в анамнезі або про фактори ризику виникнення судом. Пацієнтам слід порадити повідомити свого лікаря, якщо вони мають судомні напади в анамнезі.

Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолід є оборотним неселективним інгібітором моноаміноксидази (МАО); однак у дозах, що застосовуються для антибактеріальної терапії, він не чинить антидепресивного ефекту. Існують дуже обмежені дані досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами та щодо безпеки лінезоліду при застосуванні пацієнтам із супутніми захворюваннями та/або супутніми лікарськими засобами, які можуть піддавати їх ризику через інгібування МАО. Таким чином, лінезолід не рекомендується застосовувати за таких обставин, за винятком випадків, коли можливе ретельне спостереження та моніторинг реципієнта (див. розділи 4.3 та 4.5).

Споживання із продуктами, багатими на тирамін

Пацієнтам слід рекомендувати не вживати велику кількість продуктів, багатих тираміном (див. розділ 4.5).

Суперінфекція

Вплив терапії лінезолідом на нормальну мікрофлору не оцінювався в клінічних дослідженнях.

Застосування антибіотиків іноді може призвести до надмірного росту нечутливих організмів. Наприклад, приблизно у 3% пацієнтів, які отримували рекомендовані дози лінезоліду, під час клінічних досліджень спостерігався кандидоз, пов'язаний із застосуванням лікарських засобів. У разі виникнення суперінфекції під час терапії слід вжити відповідних заходів.

Особливі групи населення

Лінезолід слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із важкою нирковою недостатністю та лише тоді, коли очікувана користь перевищує теоретичний ризик (див. розділи 4.2 та 5.2).

Рекомендується призначати лінезолід пацієнтам із важкою печінковою недостатністю лише тоді, коли передбачувана користь перевищує теоретичний ризик (див. розділи 4.2 та 5.2).

Порушення фертильності

Лінезолід оборотно знижував фертильність та викликав аномальну морфологію сперматозоїдів у дорослих щурів-самців при рівнях експозиції, приблизно рівних очікуваним для людей; Можливий вплив лінезоліду на чоловічу репродуктивну систему людини невідомий (див. розділ 5.3).

Клінічні випробування

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні протягом періодів понад 28 днів не встановлені.

Контрольовані клінічні дослідження не включали пацієнтів з діабетичними ураженнями стопи, пролежнями або ішемічними ураженнями, важкими опіками або гангrenoю. Тому досвід застосування лінезоліду для лікування цих станів обмежений.

Лактоза



Таблетки містять лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто його вмістом можна зневажати.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори моноаміноксидази

Лінезолід є оборотним неселективним інгібітором моноаміноксидази (MAOI). Існують дуже обмежені дані досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами та щодо безпеки лінезоліду при застосуванні пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, які можуть піддавати їх ризику через інгібування MAO. Таким чином, лінезолід не рекомендується застосовувати за таких обставин, за винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу реципієнта (див. розділи 4.3 та 4.4).

Потенційні взаємодії, що призводять до підвищення артеріального тиску

У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилював підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедрином і фенілпропаноламіну гідрохлоридом. Одночасне застосування лінезоліду з псевдоефедрином або фенілпропаноламіном призводило до середнього підвищення систолічного артеріального тиску приблизно на 30-40 мм рт. ст. порівняно з підвищенням на 11-15 мм рт. ст. при застосуванні лінезоліду окремо, на 14-18 мм рт. ст. при застосуванні окремо псевдоефедрину або фенілпропаноламіну та 8 -11 мм рт. ст. з плацебо. Подібні дослідження за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією не проводились. Рекомендується ретельно титрувати дози лікарських засобів із вазопресивною дією, включаючи дофамінергічні засоби, для досягнення бажаної відповіді при одночасному застосуванні з лінезолідом.

Потенційна серотонінергічна взаємодія

Потенційну взаємодію з декстрометорфаном вивчали на здорових добровольцях. Суб'єктам вводили декстрометорфан (дві дози по 20 мг з інтервалом у 4 години) з лінезолідом або без нього. Не спостерігалось ефектів серотонінового синдрому (сплутаність свідомості, марення, неспокій, тремор, почервоніння, потовиділення та гіперпірексія) у здорових суб'єктів, які отримували лінезолід та декстрометорфан.

Постмаркетинговий досвід: було одне повідомлення про те, що у пацієнта спостерігалися ефекти, подібні до серотонінового синдрому, під час прийому лінезоліду та декстрометорфану, які зникали після припинення прийому обох лікарських засобів.

Під час клінічного застосування лінезоліду з серотонінергічними препаратами, включаючи такі антидепресанти, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та опіоїди, повідомлялося про випадки серотонінового синдрому. Таким чином, хоча одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3), лікування пацієнтів, для яких терапія лінезолідом і серотонінергічними засобами є важливою, описано в розділі 4.4.

Споживання з продуктами, багатими на тирамін

У пацієнтів, які отримували як лінезолід, так і менше 100 мг тираміну, не спостерігалось значної пресорної реакції. Такий результат свідчить про те, що необхідно лише уникати споживання надмірної кількості їжі та напоїв із високим вмістом тираміну (наприклад, ферментовані продукти).



сир, дріжджові екстракти, недистильовані алкогольні напої та ферментовані соєві продукти, такі як соєвий соус).

Лікарські засоби, що метаболізуються цитохромом P450

Лінезолід помітно не метаболізується ферментною системою цитохрому P450 (CYP) та не інгібує жодну з клінічно значущих ізоформ CYP людини (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Так само лінезолід не індукує ізоферменти P450 у щурів. Таким чином, при застосуванні лінезоліду не очікується взаємодій, спричинених CYP450.

Рифампіцин

Вплив рифампіцину на фармакокінетику лінезоліду вивчали на шістнадцяти здорових дорослих добровольцях чоловічої статі, які приймали лінезолід у дозі 600 мг двічі на день протягом 2,5 днів з рифампіцином у дозі 600 мг один раз на день протягом 8 днів або без нього. Рифампіцин знижував C_{max} та AUC лінезоліду в середньому на 21% [90% ДІ, 15, 27] та в середньому на 32% [90% ДІ, 27, 37] відповідно. Механізм цієї взаємодії та її клінічне значення невідомі.

Варфарин

При додаванні варфарину до терапії лінезолідом у рівноважному стані спостерігалось зниження середнього максимального МНВ на 10% при одночасному застосуванні зі зниженням AUC МНВ на 5%. Відсутні достатні дані щодо пацієнтів, які отримували варфарин і лінезолід, щоб оцінити клінічну значущість цих результатів при їх наявності.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність

Дані щодо застосування лінезоліду вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Існує потенційний ризик для людини. Лінезолід не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності, тобто лише якщо потенційна користь перевищує теоретичний ризик.

Грудне вигодовування

Дані, отримані на тваринах, свідчать про те, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати в грудне молоко, тому годування груддю слід припинити до та протягом усього періоду застосування.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах лінезолід спричиняв зниження фертильності (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Пацієнтів слід попередити про можливість виникнення запаморочення або симптомів порушення зору (як описано в розділах 4.4 та 4.8) під час прийому лінезоліду, а також порадити їм не керувати автомобілем або не працювати з механізмами, якщо виникає будь-який із цих симптомів.

4.8 Побічні реакції

У таблиці нижче наведено перелік побічних реакцій із зазначенням частоти на основі даних про всі причини, виявлені у клінічних дослідженнях, у яких брали участь понад 2 000 дорослих пацієнтів, що отримували рекомендовані дози лінезоліду протягом 28 днів.



Найчастіше повідомлялося про діарею (8,4%), головний біль (6,5%), нудоту (6,3%) та блювоту (4,0%).

Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з лікарським засобом, які призвели до припинення лікування, були головний біль, діарея, нудота та блювання. Близько 3% пацієнтів припинили лікування через появу побічної дії, пов'язаної з лікарським засобом.

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося з постмаркетингового досвіду, включені в таблицю з категорією частоти «невідомо», оскільки фактичну частоту неможливо оцінити за наявними даними.

Під час лікування лінезолідом спостерігалися та повідомляли про наступні небажані ефекти з такою частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); Невідомо (неможливо оцінити за наявними даними)

Клас системи органів	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10000$)	Не відомо (неможливо оцінити за наявними даними)
Інфекції та інвазії	кандидоз, кандидоз порожнини рота, вагінальний кандидоз, грибові інфекції	антибіотико-асоційований коліт, в т.ч. псевдомембранозний коліт*, вагініт			
Розлади системи крові та лімфатичної системи	анемія* [†]	панцитопенія*, лейкопенія*, нейтропенія, еозинофілія	сидеробластична анемія*		мієлосупресія*, залізобластична анемія*
Розлади імунної системи					анафілаксія
Розлади обміну речовин та харчування		гіпонатріємія			лактоацидоз *
Психічні розлади	безсоння				
Розлади нервової системи	головний біль, спотворення смаку (металевий присмак), запаморочення	судоми*, гіпестезія, парестезія			серотоніновий синдром**, периферична нейропатія*
Порушення		нейропатія	зміни дефекту		неврит зорового нерва*



зору		зорового нерва*, розмитий зір*	поля зору*		нерва*, втрата зору*, зміни гостроти зору*, зміни кольорового сприйняття*
Розлади слуху та лабіринту вуха		шум у вухах			
Серцеві розлади		аритмія (тахікардія)			
Судинні розлади	гіпертонія	транзиторні ішемічні атаки, флебіти, тромбофлебіти			
Шлунково-кишкові розлади	діарея, нудота, блювання, локалізовані й або загальний біль у животі, запор, диспепсія	панкреатит, гастрит, здуття живота, сухість у роті, глосит, рідкий стілець, стоматит, зміна кольору або розлад язика	поверхнева зміна кольору зуба		
Гепатобіліарні порушення	аномальні показники функції печінки; підвищення АСТ, АЛТ або лужної фосфатази	Підвищений рівень загального білірубіну			
Розлади шкіри та підшкірної клітковини	свербіж, висип	кропив'янка, дерматит, потовиділення			Бульозні розлади, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, Ангіоневротичний набряк, алопеція
Розлади нирок та сечовивідних шляхів	Збільшений рівень азоту сечовини в крові	ниркова недостатність, підвищення креатиніну, поліурія			
Розлади репродуктивної системи та молочних		вульвовагінальний розлад			



залоз					
Загальні розлади та реакції у місці введення	лихоманка, локалізовані й біль	озноб, втома, біль у місці ін'єкції, підвищена спрага			
Лабораторні та інструментальні дані	<u>Хімія</u> Підвищення ЛДГ, креатинкінази, ліпази, амілази або глюкози не натще. Зниження рівня загального білка, альбуміну, натрію або кальцію. Підвищений або знижений вміст калію або бікарбонату. <u>Гематологія</u> Підвищення рівня нейтрофілів або еозинофілів. Зниження рівню гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів. Збільшення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів.	<u>Хімія</u> Підвищений вміст натрію або кальцію. Зниження рівня глюкози натще. Підвищений або знижений рівень хлориду. <u>Гематологія</u> Збільшення кількості ретикулоцитів. Зниження нейтрофілів.			

* Див. розділ 4.4.

** Див. розділи 4.3 і 4.5

† Дивіться нижче

Наступні побічні реакції на лінезолід у рідкісних випадках вважалися серйозними: локалізований біль у животі, транзиторні ішемічні атаки та артеріальна гіпертензія.

†У контрольованих клінічних дослідженнях, де лінезолід застосовували до 28 днів, 2,0% пацієнтів повідомили про анемію. У програмі випробувань на безнадійно хворих із небезпечними для життя інфекціями та супутніми захворюваннями відсоток пацієнтів, у яких розвинулася анемія під час прийому лінезоліду протягом ≤ 28 днів, становив 2,5% (33/1326).



72

порівняно з 12,3% (53/430) при лікуванні >28 днів. Частка випадків, у яких повідомлялося про серйозну анемію, пов'язану з лікарським засобом і що потребувала переливання крові, становила 9% (3/33) у пацієнтів, які отримували лікування протягом ≤ 28 днів, та 15% (8/53) у тих, хто отримував лікування протягом > 28 днів.

Діти

Дані про безпеку, отримані в клінічних дослідженнях за участю понад 500 дітей (від народження до 17 років), не вказують на те, що профіль безпеки лінезоліду для дітей відрізняється від профілю безпеки для дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після отримання ліцензії на виробництво лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через

Національне агентство з лікарських засобів

Медітерраніен 284

GR-15562 Холаргос, Афіни

Тел.: + 30 21 32040380/337

Факс: + 30 21 06549585

Веб-сайт: <http://www.eof.gr>.

4.9 Передозування

Специфічний антидот невідомий.

Про випадки передозування не повідомлялося. Однак подальша інформація може виявитися корисною:

Рекомендується підтримувальна терапія разом із підтримкою клубочкової фільтрації. Приблизно 30% дози лінезоліду виводиться протягом 3 годин гемодіалізу, але дані щодо виведення лінезоліду за допомогою перитонеального діалізу або гемоперфузії відсутні. Два основних метаболіти лінезоліду також певною мірою виводяться за допомогою гемодіалізу.

Ознаками токсичності у щурів після доз у 3 000 мг/кг/день лінезоліду були зниження активності та атаксія, тоді як у собак, які отримували 2 000 мг/кг/день, спостерігалися блювота та тремор.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: інші антибактеріальні засоби, код АТС: J01 XX08

Загальні властивості

Лінезолід — це синтетичний антибактеріальний засіб, що належить до нового класу протимікробних засобів — оксазолідинонів. Він має активність *in vitro* проти аеробних грампозитивних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід вибірково пригнічує синтез бактеріального білка завдяки унікальному механізму дії.

Зокрема, він зв'язується з ділянкою на бактеріальній рибосомі (23S субодиниці 50S) і запобігає утворенню функціонального комплексу ініціації 70S, який є важливим компонентом процесу трансляції.



Постантибіотичний ефект *in vitro* (MAE) лінезоліду щодо *Staphylococcus aureus* становив приблизно 2 години. При вимірюванні на тваринних моделях MAE *in vivo* становив 3,6 і 3,9 години для *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae* відповідно. У дослідженнях на тваринах ключовим фармакодинамічним параметром ефективності був час, протягом якого рівень лінезоліду в плазмі перевищував мінімальну інгібіторну концентрацію (МІК) для інфікованого організму.

Граничні значення

Граничні значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIC), встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних засобів (EUCAST) для стафілококів і ентерококів, вважаються чутливими при ≤ 4 мг/л (mg/L) та резистентними при >4 мг/л (mg/L). Для стрептококів (включаючи *S. pneumoniae*) граничні значення є чутливими при ≤ 2 мг/л (mg/L) та резистентними при >4 мг/л (mg/L).

Граничні значення MIC, не пов'язані з видами, є чутливими при ≤ 2 мг/л (mg/L) та стійкими при > 4 мг/л (mg/L). Граничні значення, не пов'язані з видами, були визначені в основному за даними ФК/ФД і не залежать від розподілу МІК конкретних видів. Вони призначені лише для організмів, для яких не встановлено граничні значення, а не для тих видів, для яких тестування на сприйнятливість не рекомендується.

Чутливість

Поширеність набутої резистентності може відрізнятися географічно та з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні важких інфекцій. Якщо необхідно, слід отримати консультацію експерта, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що корисність препарату принаймні для деяких типів інфекцій є сумнівною.

Категорія

Чутливі організми

Грампозитивні аероби:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium *

Staphylococcus aureus *

Коагулазонегативні стафілококи

Streptococcus agalactiae *

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes *

Стрептококи групи C

Стрептококи групи G

Грампозитивні анаероби:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Вид *Peptostreptococcus*

Резистентні організми

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Вид *Neisseria*

Enterobacteriaceae

Вид *Pseudomonas*

*Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями.



24

У той час як лінезолід демонструє деяку активність *in vitro* щодо *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, недостатньо даних для демонстрації клінічної ефективності.

Резистентність

Перехресна резистентність

Механізм дії лінезоліду відрізняється від механізму дії інших класів антибіотиків. Дослідження *in vitro* з клінічними ізолятами (включаючи метицилінрезистентні стафілококи, ванкоміцинрезистентні ентерококи і пеніцилін- та еритроміцинрезистентні стрептококи) показали, що лінезолід зазвичай активний проти мікроорганізмів, стійких до одного або кількох інших класів антимікробних засобів.

Стійкість до лінезоліду пов'язана з точковими мутаціями в 23S рРНК.

Як задокументовано при застосуванні інших антибіотиків пацієнтам з інфекціями, які важко піддаються лікуванню, та/або протягом тривалого періоду, при застосуванні лінезоліду спостерігалось різке зниження чутливості. Повідомлялося про стійкість до лінезоліду ентерококів, *Staphylococcus aureus* і коагулазонегативних стафілококів. Зазвичай це було пов'язано з тривалими курсами терапії та наявністю протезних матеріалів або недренованих абсцесів. Коли в лікарні зустрічаються мікроорганізми, стійкі до антибіотиків, важливо наголошувати на політиці інфекційного контролю.

Інформація з клінічних випробувань

Дослідження серед дітей:

У відкритому дослідженні ефективність лінезоліду (10 мг/кг кожні 8 годин) порівнювали з ванкоміцином (10-15 мг/кг кожні 6-24 години) у лікуванні інфекцій, спричинених підозрюваними або підтвердженими резистентними грампозитивними збудниками (включаючи нозокоміальну пневмонію, ускладнену інфекції шкіри та структур шкіри, бактеріємію, пов'язану з катетером, бактеріємію невідомого походження та інші інфекції) у дітей від народження до 11 років. Рівень клінічного одужання в популяції, що піддається клінічній оцінці, становив 89,3% (134/150) і 84,5% (60/71) для лінезоліду та ванкоміцину відповідно (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Лізедія головним чином містить (s)-лінезолід, який є біологічно активним та метаболізується з утворенням неактивних похідних.

Всмоктування

Лінезолід швидко та екстенсивно всмоктується після перорального прийому. Максимальна концентрація в плазмі досягається протягом 2 годин після прийому дози. Абсолютна біодоступність лінезоліду при пероральному введенні (при пероральному та внутрішньовенному введенні в перехресному дослідженні) є повною (приблизно 100%). Їжа суттєво не впливає на всмоктування, а всмоктування пероральної суспензії подібна до всмоктування таблеток, вкритих оболонкою.

C_{max} та C_{min} лінезоліду в плазмі (середнє значення та [СВ]) у рівноважному стані після внутрішньовенного введення 600 мг двічі на день становлять 15,1 [2,5] мг/л (mg/L) та 3,68 [2,68] мг/л (mg/L) відповідно.

В іншому дослідженні після перорального прийому дози 600 мг двічі на добу до рівноважного стану C_{max} та C_{min} були визначені як 21,2 [5,8] мг/л (mg/L) та 6,15 [2,94] мг/л (mg/L) відповідно. Рівноважний стан досягається на другий день застосування.

Розподіл



25

Об'єм розподілу в рівноважному стані в середньому становить приблизно 40-50 літрів у здорових дорослих та приблизно дорівнює загальній кількості води в організмі. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 31% і не залежить від концентрації.

Концентрації лінезоліду визначали в різних рідинах обмеженої кількості суб'єктів у дослідженнях на добровольцях після багаторазового введення доз. Співвідношення лінезоліду в слині та поті відносно плазми становило 1,2:1,0 та 0,55:1,0 відповідно. Співвідношення між епітеліальною вистилаючою рідиною та альвеолярними клітинами легенів становило 4,5:1,0 та 0,15:1,0 при вимірюванні $C_{\max}$ у рівноважному стані відповідно. У невеликому дослідженні за участю суб'єктів із вентрикулярно-перитонеальними шунтами та практично незапальними мозковими оболонками співвідношення лінезоліду в цереброспінальній рідині та плазмі при $C_{\max}$ становило 0,7:1,0 після багаторазового прийому лінезоліду.

Біотрансформація

Лінезолід метаболізується в основному шляхом окислення морфолінового кільця, що призводить головним чином до утворення двох неактивних похідних карбонової кислоти з відкритим кільцем - метаболіту аміноетоксиоцтової кислоти (PNU-142300) і метаболіту гідроксіетилгліцину (PNU-142586). Метаболіт гідроксіетилгліцину (PNU-142586) є основним метаболітом людини, і вважається, що він утворюється в результаті неферментативного процесу. Метаболіт аміноетоксиоцтової кислоти (PNU-142300) менш поширений. Охарактеризовано інші незначні неактивні метаболіти.

Виведення

У пацієнтів із нормальною функцією нирок або нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня лінезолід переважно виводиться в рівноважних умовах із сечею у вигляді PNU-142586 (40%), основної діючої речовини (30%) та PNU-142300 (10%). У фекаліях практично не виявлено вихідної діючої речовини, тоді як приблизно 6% і 3% кожної дози виявляються як PNU-142586 і PNU-142300 відповідно. Період напіввиведення лінезоліду в середньому становить приблизно 5-7 годин.

Ненирковий кліренс становить приблизно 65% загального кліренсу лінезоліду. Невеликий ступінь нелінійності кліренсу спостерігається при збільшенні дози лінезоліду. Ймовірно, це пов'язано з нижчим нирковим і ненирковим кліренсом при вищих концентраціях лінезоліду. Однак різниця в кліренсі невелика і не відображається на очевидному періоді напіввиведення.

Особливі групи населення

Із порушенням функції нирок : після одноразового прийому дози у 600 мг у пацієнтів із важкою нирковою недостатністю (тобто кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) спостерігалось 7-8-кратне збільшення експозиції двох основних метаболітів лінезоліду в плазмі крові. Однак збільшення AUC вихідної діючої речовини не відзначалося. Незважаючи на те, що відбувається деяке видалення основних метаболітів лінезоліду за допомогою гемодіалізу, рівні метаболітів у плазмі крові після одноразового прийому 600 мг після діалізу все ще були значно вищими, ніж ті, які спостерігалися у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з легкою або помірною нирковою недостатністю.

У 24 пацієнтів з важкою нирковою недостатністю, 21 з яких перебував на регулярному гемодіалізі, пікові концентрації двох основних метаболітів у плазмі після кількох днів прийому були приблизно в 10 разів вищими, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Пікові рівні лінезоліду в плазмі не змінювалися.

Клінічне значення цих спостережень не встановлено, оскільки наразі доступні обмежені дані щодо безпеки (див. розділи 4.2 та 4.4).



Із печінковою недостатністю. Обмежені дані вказують на те, що фармакокінетика лінезоліду, PNU-142300 та PNU-142586 не змінюється у пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю (тобто клас А або В за шкалою Чайлд-П'ю). Фармакокінетика лінезоліду у пацієнтів із важкою печінковою недостатністю (тобто клас С за Чайлд-П'ю) не оцінювалася. Однак, оскільки лінезолід метаболізується неферментативним процесом, не очікується, що порушення функції печінки істотно змінить його метаболізм (див. розділи 4.2 і 4.4).

Діти (<18 років) : недостатньо даних щодо безпеки та ефективності лінезоліду у дітей та підлітків (<18 років), тому застосування лінезоліду в цій віковій групі не рекомендується (див. розділ 4.2). Необхідні подальші дослідження для визначення безпечних та ефективних рекомендацій щодо дозування. Фармакокінетичні дослідження вказують на те, що після одноразових та багаторазових доз у дітей (від 1 тижня до 12 років) кліренс лінезоліду (на основі кг маси тіла) був більшим у дітей, ніж у дорослих, але зменшувався з віком.

У дітей віком від 1 тижня до 12 років прийом 10 мг/кг кожні 8 годин на день забезпечував експозицію, наближену до тієї, що досягається при застосуванні 600 мг двічі на день у дорослих.

У новонароджених віком до 1 тижня системний кліренс лінезоліду (у розрахунку на кг маси тіла) швидко зростає в перший тиждень життя. Таким чином, новонароджені, які отримують 10 мг/кг кожні 8 годин на день, матимуть найбільший системний вплив у перший день після пологів. Однак при такому режимі дозування не очікується надмірного накопичення протягом першого тижня життя, оскільки кліренс швидко зростає протягом цього періоду.

У підлітків (віком від 12 до 17 років) фармакокінетика лінезоліду була подібною до тієї, що у дорослих після прийому дози 600 мг. Таким чином, підлітки, які отримують 600 мг кожні 12 годин на день, матимуть подібну експозицію, що спостерігається у дорослих, які отримують таку саму дозу.

У дітей з вентрикулоперитонеальними шунтами, яким застосовували лінезолід у дозі 10 мг/кг кожні 12 або 8 годин, спостерігалися змінні концентрації лінезоліду в цереброспінальній рідині (ЦСР) після одноразового або багаторазового прийому лінезоліду. Терапевтичні концентрації в спинномозковій рідині не досягалися або їх не підтримували постійно. Тому не рекомендується використовувати лінезолід для емпіричного лікування педіатричних пацієнтів з інфекціями центральної нервової системи.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика лінезоліду суттєво не змінюється у пацієнтів літнього віку віком від 65 років.

Пацієнти жіночої статі: об'єм розподілу у жінок дещо нижчий, ніж у чоловіків, і середній кліренс знижується приблизно на 20% з поправкою на масу тіла. Концентрації в плазмі крові вищі у жінок, і це частково можна пояснити різницею маси тіла. Однак, оскільки середній період напіввиведення лінезоліду суттєво не відрізняється у чоловіків і жінок, не очікується, що концентрації в плазмі крові у жінок суттєво перевищуватимуть ті, які, як відомо, добре переносяться, тому корекція дози не потрібна.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Лінезолід знижував фертильність і репродуктивну здатність самців щурів при рівнях експозиції, приблизно таких же, як і у людей. У статевозрілих тварин ці ефекти були оборотними. Однак ці ефекти не зникали у молодих тварин, які отримували лінезолід протягом майже всього періоду статевого дозрівання. Було відзначено аномальну морфологію сперматозоїдів у ячках дорослих самців щурів, а також гіпертрофію та гіперплазію епітеліальних клітин у придатках яєчок. Виявилося, що лінезолід впливає на дозрівання сперматозоїдів щурів. Добавки тестостерону не впливали на вплив лінезоліду на фертильність.



Гіпертрофія придатка яєчка не спостерігалася у собак, які отримували лікування протягом 1 місяця, хоча зміни у вазі передміхурової залози, яєчок і придатка яєчка були очевидними.

Дослідження репродуктивної токсичності на мишах і щурах не виявили доказів тератогенного ефекту при рівнях експозиції, що в 4 рази або еквівалентні, відповідно, ніж у людей. Ті самі концентрації лінезоліду спричиняли материнську токсичність у мишей і були пов'язані зі збільшенням загибелі ембріонів, включаючи повну втрату посліду, зниження маси тіла плода та загострення нормальної генетичної схильності до стерильних змін у лінії мишей. У щурів спостерігалася незначна материнська токсичність при експозиціях, нижчих за клінічні експозиції. Було відмічено помірну токсичність для плода, що проявляється у вигляді зменшення маси тіла плода, зниження осифікації грудин, зниження виживаності дитинчат і незначної затримки дозрівання. Після спаровування у цих самих дитинчат спостерігалось оборотне дозозалежне збільшення передімплантаційної втрати з відповідним зниженням фертильності. У кроликів зниження маси тіла плода спостерігалось лише за наявності токсичності для матері (клінічні ознаки, зниження набору маси тіла та споживання їжі) при низьких рівнях впливу в 0,06 рази порівняно з очікуваним впливом на людину на основі AUC. Вид, як відомо, чутливий до дії антибіотиків.

Лінезолід та його метаболіти виділяються з молоком щурів у період лактації, та спостережувані концентрації були вищими, ніж у плазмі крові матері.

Лінезолід викликав оборотну мієлосупресію у щурів і собак.

У щурів, які отримували лінезолід перорально протягом 6 місяців, спостерігалася необоротна, мінімальна або помірна аксональна дегенерація сідничних нервів при дозі 80 мг/кг/день; мінімальна дегенерація сідничного нерва також спостерігалася в 1 чоловіка при цьому рівні дози під час 3-місячного проміжного розтину трупа. Чутлива морфологічна оцінка фіксованих перфузією тканин була проведена для дослідження ознак дегенерації зорового нерва. Мінімальна або помірна дегенерація зорового нерва була очевидна у 2 із 3 самців щурів після 6 місяців дозування, але прямий зв'язок із лікарським засобом був сумнівним через гострий характер виявлення та його асиметричний розподіл. Спостережувана дегенерація зорового нерва була мікроскопічно порівнянна зі спонтанною односторонньою дегенерацією зорового нерва, про яку повідомлялося у старіючих щурів, і може бути загостренням загальної фонові зміни.

Доклінічні дані, засновані на звичайних дослідженнях токсичності повторних доз та генотоксичності, не виявили особливої небезпеки для людини, окрім тих, що розглядаються в інших розділах цієї Стислої характеристики препарату. Дослідження канцерогенності/онкогенності не проводились через стислий термін дозування та відсутність генотоксичності.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Полоксамер 407

Натрію крохмаль гліколят (тип А)

Повідон К30

Кремнію діоксид колоїдний безводний

Целюлоза мікрокристалічна

Лактоза моногідрат

Тальк

Магнію стеарат



Покриття таблетки:

Гіпромелоза

Поліетиленгліколь (макрогол) MW 400

Титану діоксид (E171)

Синя фарба для друку:

Очищений шелак

Пропіленгліколь (E1520)

FD&C Blue No.1 (E133 Brilliant Blue FCF)

Амонію гідроксид

6.2 Несумісність

Не застосовно.

6.3 Термін придатності

3 роки

Пляшки:

Використати протягом 100 днів після першого відкриття.

6.4 Особливі застереження при зберіганні

Цей лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

6.5 Зовнішній вигляд та вміст упаковки

Блістери з ПА/АЛЛ/ПВХ-алюмінієвої фольги у картонній коробці по 10, 20, 30, 50 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Блістери з ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієвої фольги у картонній коробці по 10, 20, 30, 50 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Пляшки із ПЕВЩ з поліпропіленовою кришкою, що загвинчується, містять 2 г силікагелевого осушувача з 10, 14, 20, 24, 30, 50 або 60 таблетками, вкритими плівковою оболонкою.

Пляшки із ПЕВЩ з поліпропіленовою кришкою, що загвинчується, містять 2 г силікагелевого осушувача та 100 таблеток (тільки для використання у лікарнях).

У продажу можуть бути представлені не всі розміри упаковок.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації

Відсутні особливі вимоги до утилізації.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

ФАРМАТЕН С.А.

ДЕРВЕНАКІОН 6, 15351, ПАЛЛІНІ АТТИКА

Тел: 210- 6604300

Факс: 210-6666749

e-mail: info@pharmathen.com

8. НОМЕР(А) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ



**9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ / ЙОГО
ПОНОВЛЕННЯ**

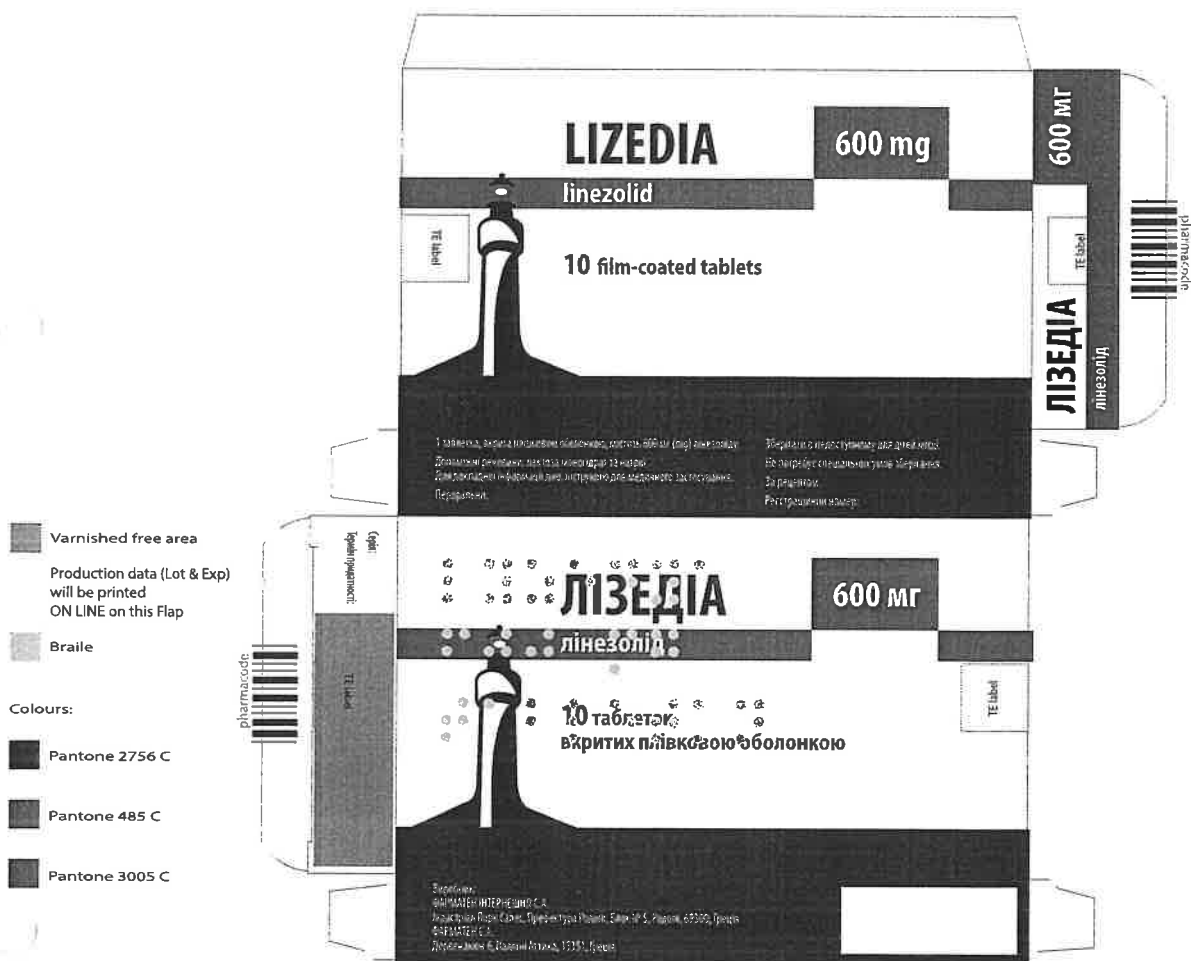
9-10-2015

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ ІНСТРУКЦІЇ





KM 80 x 20 x 140mm



Лізедія

600 мг

таблетки



[illegible]

84

ТЕКСТ МАРКУВАННЯ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

№ _____ від _____

**ВІДОМОСТІ, ЩО ВКАЗУЮТЬСЯ НА ЗОВНІШНІЙ УПАКОВЦІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

ЛІЗЕДІА,

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг
коробка – **ВТОРИННА УПАКОВКА**

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЛІЗЕДІА

LIZEDIA

лінезолід

linezolid

2. КІЛЬКІСТЬ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 600 мг лінезоліду.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжні речовини: лактоза моногідрат та натрій.

Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА КІЛЬКІСТЬ ОДИНИЦЬ В УПАКОВЦІ

10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

10 film-coated tablets

600 мг

600 mg

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ ВВЕДЕННЯ

Перорально.

**6. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО ЗБЕРІГАННЯ ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ**

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

8. ДАТА ЗАКІНЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ

Наявна

9. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Не потребує спеціальних умов зберігання.

**10. ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ЩОДО НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ЯКІ ЗАЛИШАЮТЬСЯ ПІСЛЯ ЇХ
ВИКОРИСТАННЯ**



85

11. НАЙМЕНУВАННЯ І МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ ВИРОБНИКА ТА/АБО ЗАЯВНИКА

Виробник:

ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ С.А.

Індастріал Парк Салес, Префектура Родопі, Блок № 5, Родопі, 69300, Греція
ФАРМАТЕН С.А.

Дервенакіон 6, Палліні Аттика, 15351, Греція

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Реєстраційний номер:

13. НОМЕР СЕРІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Серія:

14. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ

За рецептом.

15. ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ЛІКУВАННЯ – ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ, ЯКА НАНОСИТЬСЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ

ЛІЗЕДІА 600 мг
таблетки

17. ІНШЕ

Штрих-код: *наявний*

Наявна технічна інформація

Нанесено позначення одиниць вимірювання та символів величин на латиниці



**МІНІМУМ ВІДОМОСТЕЙ, ЩО ВКАЗУЮТЬСЯ НА ПЕРВИННІЙ УПАКОВЦІ
НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ (БЛІСТЕР, СТРИП, АМПУЛА ТОЩО)**

ЛІЗЕДІА,

**таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг
блістер – ПЕРВИННА УПАКОВКА**

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЛІЗЕДІА

2. КІЛЬКІСТЬ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ

лінезолід

600 мг

3. НОМЕР СЕРІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Наявний

4. ДАТА ЗАКІНЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ

Наявний

**5. НАЙМЕНУВАННЯ І МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ ВИРОБНИКА ТА
ЗАЯВНИКА**

6. ІНШЕ

таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Наявна технічна інформація



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lizedia 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg λινεζολίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25.2 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,043-0,065 mmol (1-1,5 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία, με μήκος 18.7 ± 0.2 mm, πλάτος 9.8 ± 0.2 mm και πάχος 6.7 ± 0.3 mm, που φέρουν με μπλε μελάνι την ένδειξη <<600>> στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νοσοκομειακή πνευμονία

Πνευμονία της κοινότητας

Το Lizedia ενδείκνυται στους ενήλικες για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και της νοσοκομειακής πνευμονίας για τις οποίες είναι γνωστό ή υποψία ότι προκαλούνται από ευαίσθητα Gram θετικά βακτηρίδια. Για να προσδιοριστεί αν το Lizedia αποτελεί κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων ή πληροφορίες για την επίπτωση της αντοχής σε αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταξύ των Gram θετικών βακτηριδίων (βλέπε παράγραφο 5.1 για τους σχετικούς μικροοργανισμούς).

Η λινεζολίδη δεν είναι δραστική έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram αρνητικά παθογόνα. Ειδική θεραπεία για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα, εάν υπάρχει τεκμηρίωση ή υποψία ύπαρξης Gram αρνητικού παθογόνου.

Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Lizedia ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων **μόνο** εάν ο μικροβιολογικός έλεγχος έχει επιβεβαιώσει ότι η λοίμωξη προκαλείται από Gram θετικά βακτήρια.

Η λινεζολίδη δεν είναι δραστική έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram αρνητικά παθογόνα. Η λινεζολίδη θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς, μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλέπε

παράγραφο 4.4). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Η θεραπεία με λινεζολίδη πρέπει να αρχίζει μόνο σε νοσοκομείο και μετά από συμβουλή κατάλληλου ειδικού γιατρού όπως ενός μικροβιολόγου ή λοιμωξιολόγου.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με τη σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Lizedia διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία από την παρεντερική οδό μπορεί να συνεχίσουν με οποιαδήποτε από τις από του στόματος χορηγούμενες μορφές όταν ενδείκνυται κλινικά. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα της λινεζολίδης από το στόμα είναι περίπου 100%.

Συνιστώμενη δόση και διάρκεια θεραπείας για ενήλικες

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το παθογόνο, την εντόπιση της λοίμωξης και τη βαρύτητά της, καθώς και από την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Οι παρακάτω συστάσεις για τη διάρκεια θεραπείας απεικονίζουν εκείνες που εφαρμόστηκαν στις κλινικές μελέτες. Θεραπευτικά σχήματα μικρότερης διάρκειας μπορεί να θεωρηθούν κατάλληλα για ορισμένα είδη λοιμώξεων, ωστόσο δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 28 ημέρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης όταν χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών, δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καμία αύξηση στη συνιστώμενη δόση ή στη διάρκεια της θεραπείας δεν απαιτείται για λοιμώξεις που σχετίζονται με ταυτόχρονη βακτηραιμία.

Η συνιστώμενη δοσολογία για το διάλυμα για έγχυση καθώς και για τα δισκία είναι πανομοιότυπη και είναι ως εξής:

Λοιμώξεις	Δόση	Διάρκεια θεραπείας
Νοσοκομειακή πνευμονία	600 mg από του στόματος	10-14 Συνεχόμενες Ημέρες
Πνευμονία της κοινότητας	δύο φορές ημερησίως	
Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων	600 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. Κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό)

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση δοσολογίας. Λόγω της άγνωστης κλινικής σημασίας της υψηλότερης έκθεσης (μέχρι το 10πλάσιο) στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της λινεζολίδης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η λινεζολίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει το θεωρητικό κίνδυνο.

Δεδομένου ότι περίπου το 30% της δόσης της λινεζολίδης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση διάρκειας 3 ωρών, η λινεζολίδα θα πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους θεραπεία. Οι κυριότεροι μεταβολίτες της λινεζολίδης απομακρύνονται κατά έναν ορισμένο βαθμό με αιμοκάθαρση, ωστόσο οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών αυτών εξακολουθούν να είναι σημαντικά υψηλότερες μετά από κάθαρση, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Επομένως, η λινεζολίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει εμπειρία από την χορήγηση της λινεζολίδης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) ή σε εναλλακτικές θεραπείες για νεφρική ανεπάρκεια (εκτός από την αιμοκάθαρση).

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δοσολογίας. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία και η χρήση της λινεζολίδης συνιστάται μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση της λινεζολίδης πρέπει να χορηγείται από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Οδός χορήγησης: Από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η λινεζολίδα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο αναστέλλει τις μονοαμινο-οξειδάσες A ή B (π.χ. φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδα, σελεγιλίνη, μοκλοβεμίδη) ή εντός δύο εβδομάδων από την τελευταία λήψη τέτοιου φαρμάκου.

Εκτός εάν διατίθενται κατάλληλα μέσα για συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η λινεζολίδα δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με τις ακόλουθες υποκείμενες κλινικές καταστάσεις ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα τα εν συνεχεία αναφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα:

- Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, φαιοχρωμοκύτωμα, καρκινοειδές, θυρεοτοξίκωση, διπολική διαταραχή, σχιζομανιοκαταθλιπτική διαταραχή, οξείες καταστάσεις σύγχυσης.
- Ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα εξής φαρμακευτικά προϊόντα: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (βλέπε παράγραφο 4.4), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₁ σεροτονίνης (triptans), συμπαθομιμητικούς παράγοντες με άμεση ή έμμεση δράση (συμπεριλαμβανομένων και των αδρενεργικών βρογχοδιασταλτικών, ψευδοεφεδρίνη, και φαινυλοπροπανολαμίνη), αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (π.χ. επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη), ντοπαμινεργικούς παράγοντες (π.χ. ντοπαμίνη, δοβουταμίνη), πεθιδίνη ή βουσπιρόνη.

Τα στοιχεία από πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η λινεζολίδη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα και, επομένως, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Μυελοκαταστολή (που περιλαμβάνει αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία και θρομβοπενία) έχει αναφερθεί σε άτομα που λαμβάνουν λινεζολίδη. Σε περιπτώσεις όπου η έκβαση είναι γνωστή, όταν διακόπηκε η χορήγηση της λινεζολίδης, οι αιματολογικές παράμετροι που είχαν επηρεασθεί αυξήθηκαν προς τα επίπεδά τους πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο κίνδυνος για τις επιδράσεις αυτές φαίνεται πως σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λινεζολίδη ενδέχεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δυσκρασιών του αίματος από ότι οι πιο νέοι ασθενείς. Η θρομβοπενία μπορεί να παρατηρηθεί με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το αν υποβάλλονται ή όχι σε αιμοκάθαρση. Επομένως, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία ή θρομβοπενία, οι οποίοι λαμβάνουν παράλληλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, τον αριθμό ή τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για διάστημα άνω των 10-14 ημερών. Συνιστάται η χορήγηση της λινεζολίδης στους ασθενείς αυτούς να γίνεται μόνον όταν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων.

Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σημαντική μυελοκαταστολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λινεζολίδη, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί εκτός αν θεωρηθεί απόλυτα αναγκαία η συνέχιση της θεραπείας, οπότε θα πρέπει να εφαρμόζονται εντατική παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας και κατάλληλες μέθοδοι αντιμετώπισης.

Επιπλέον, συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση της πλήρους αιματολογικής εικόνας (συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και του συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων και λευκοκυτταρικού τύπου) σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη ανεξάρτητα από την αιματολογική τους εικόνα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε μελέτες παρηγορητικής χρήσης αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση σοβαρής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν λινεζολίδη για διάστημα μεγαλύτερο από τη μέγιστη συνιστώμενη διάρκεια των 28 ημερών. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν μετάγγιση αίματος συχνότερα. Περιπτώσεις αναιμίας που απαιτούν μετάγγιση αίματος έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και οι περισσότερες αφορούν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη για περισσότερες από 28 ημέρες.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά σιδηροβλαστικής αναιμίας. Όπου ο χρόνος εμφάνισης ήταν γνωστός, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει λινεζολίδη για περισσότερο από 28 ημέρες. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέκαμψαν πλήρως ή μερικώς μετά τη διακοπή της λινεζολίδης με ή χωρίς θεραπεία για την αναιμία τους.

Ανισορροπία θνητότητας σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με Gram θετικές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος συνδεδεμένες με χρήση καθετήρα

Σε μία ανοιχτή μελέτη σε σοβαρά πάσχοντες από λοιμώξεις συνδεδεμένες με χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με βανκομυκίνη/ δικλοξακιλλίνη/ οξακιλλίνη [78/363 (21.5%) έναντι 58/363 (16.0%)]. Ο κύριος παράγοντας που επηρέασε τα ποσοστά θνητότητας ήταν η κατάσταση της λοίμωξης από Gram θετικά παθογόνα κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα ποσοστά θνητότητας ήταν

παρόμοια στους ασθενείς με λοιμώξεις οφειλόμενες αμιγώς σε Gram θετικούς μικροοργανισμούς (λόγος σχετικών πιθανοτήτων [odds ratio] 0,96, διάστημα εμπιστοσύνης 95 %: 0,58-1,59) αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p=0,0162$) στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν λινεζολίδη με οποιοδήποτε άλλο παθογόνο ή χωρίς ανεύρεση παθογόνου κατά την έναρξη της θεραπείας (λόγος σχετικών πιθανοτήτων [odds ratio] 2,48, διάστημα εμπιστοσύνης 95 %: 1,38-4,46). Η μεγαλύτερη ανισορροπία εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέσα σε 7 ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης του υπό μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της λινεζολίδης εμφάνισαν λοιμώξεις από Gram αρνητικά παθογόνα κατά τη διάρκεια της μελέτης και απεβίωσαν από λοιμώξεις που οφείλονταν σε Gram αρνητικά παθογόνα και από πολυμικροβιακές λοιμώξεις. Επομένως, σε επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων η λινεζολίδη θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη συνυπάρχουσα λοίμωξη από Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλέπε παράγραφο 4.1). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών θα πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα.

Διάρροια και κολίτιδα σχετιζόμενες με αντιβιοτικά

Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά και κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της διάρροιας που σχετίζεται με το παθογόνο *Clostridium difficile*, έχουν συσχετισθεί με τη χρήση σχεδόν όλων των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης, η οποία ενδέχεται να ποικίλει σε βαρύτητα, από ελαφρά διάρροια ως θανατηφόρος κολίτιδα. Επομένως, είναι σημαντικό να συνυπολογιστεί αυτή η διάγνωση σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χρήση της λινεζολίδης. Εάν υπάρχει υποψία ή τεκμηριωμένη διάγνωση διάρροιας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά ή κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά, η τρέχουσα θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της λινεζολίδης, θα πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν αμέσως κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα. Σε αυτή την περίπτωση φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό του εντέρου αντενδείκνυνται.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί με τη χρήση της λινεζολίδης. Ασθενείς οι οποίοι, ενώ λαμβάνουν λινεζολίδη, αναπτύσσουν σημεία και συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης που περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσα ναυτία ή έμετο, κοιλιακό άλγος, χαμηλό επίπεδο διττανθρακικών ή υπεραερισμό, θα πρέπει να λάβουν άμεση ιατρική φροντίδα. Εάν παρουσιασθεί γαλακτική οξέωση, τα οφέλη της συνέχισης της χρήσης της λινεζολίδης θα πρέπει να αντισταθμιστούν έναντι των ενδεχόμενων κινδύνων.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η λινεζολίδη αναστέλλει τη μιτοχονδριακή πρωτεϊνική σύνθεση. Ως αποτέλεσμα αυτής της αναστολής μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η γαλακτική οξέωση, η αναιμία και η νευροπάθεια (οπτική και περιφερική). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές όταν το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται για περισσότερο από 28 ημέρες.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Έχουν αναφερθεί αυθόρμητες αναφορές σεροτονινεργικού συνδρόμου το οποίο σχετίζεται με τη συγχορήγηση λινεζολίδης και σεροτονινεργικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). Επομένως, η συγχορήγηση της λινεζολίδης με σεροτονινεργικά φάρμακα αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), εκτός από τις περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση λινεζολίδης και σεροτονινεργικών παραγόντων είναι απαραίτητη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα του σεροτονινεργικού συνδρόμου όπως η γνωσιακή δυσλειτουργία, η υπερπυρεξία, η αύξηση αντανάκλαστικών και η έλλειψη συντονισμού. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής του ενός ή και των δύο φαρμάκων. Εάν το συγχωρηγούμενο σεροτονινεργικό φάρμακο

διακοπεί, μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα απόσυρσης.

Περιφερική και οπτική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια, όπως και οπτική νευροπάθεια και οπτική νευρίτιδα εξελισσόμενες ενίοτε σε απώλεια όρασης, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν λινεζολίδη. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο για διάστημα μεγαλύτερο από τη μέγιστη συνιστώμενη διάρκεια των 28 ημερών.

Θα πρέπει να γίνεται σύσταση σε όλους τους ασθενείς να αναφέρουν συμπτώματα οπτικής διαταραχής, όπως μεταβολές στην οπτική οξύτητα, μεταβολές στην αντίληψη των χρωμάτων, θάμβος όρασης ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται άμεση εκτίμηση με την παραπομπή σε οφθαλμίατρο, όπως απαιτείται. Εάν κάποιοι ασθενείς λαμβάνουν Lizedia για διάστημα μεγαλύτερο του συνιστώμενου των 28 ημερών, η οπτική τους λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Σε περίπτωση περιφερικής ή οπτικής νευροπάθειας η συνέχιση της χρήσης του Lizedia πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι των πιθανών κινδύνων.

Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νευροπαθειών όταν η λινεζολίδη χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ή έχουν λάβει πρόσφατα αντιμυκοβακτηριακά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της φυματίωσης.

Σπασμοί

Σπασμοί έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν λινεζολίδη. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις αναφέρθηκε ιστορικό σπασμών ή παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σπασμών. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς προκειμένου να ενημερώνουν τον ιατρό τους εάν έχουν ιστορικό σπασμών.

Αναστολείς της μονοαμινο οξειδάσης

Η λινεζολίδη είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινο οξειδάσης (MAOI). Ωστόσο, στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για αντιβακτηριακή θεραπεία, δεν ασκεί αντικαταθλιπτική δράση. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης του με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και αναφορικά με την ασφάλεια της λινεζολίδης όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις και/ή με συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να τους θέσουν σε κίνδυνο από την αναστολή της ΜΑΟ. Επομένως, η λινεζολίδη δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν υπάρχει δυνατότητα για στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Χρήση με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποτρέπονται από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Επιμόλυνση

Οι επιδράσεις της θεραπείας με λινεζολίδη στη φυσιολογική χλωρίδα δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες.

Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, περίπου το 3% των ασθενών που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση της λινεζολίδης εμφάνισαν σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν μονιλίαση κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί επιμόλυνση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η λινεζολίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος θεωρείται ότι υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συνιστάται η χορήγηση της λινεζολίδη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μόνον όταν το αναμενόμενο όφελος υπερκαλύπτει τον θεωρητικό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διαταραχή της γονιμότητας

Η λινεζολίδη μείωσε με αναστρέψιμο τρόπο τη γονιμότητα και προκάλεσε μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με εκείνα που αναμένονται στον άνθρωπο. Η πιθανή επίδραση της λινεζολίδη στο αναπαραγωγικό σύστημα του ανδρός δεν είναι γνωστή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κλινικές μελέτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λινεζολίδη όταν χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών, δεν έχουν αξιολογηθεί.

Οι ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν περιελάμβαναν ασθενείς με αλλοιώσεις διαβητικού ποδιού, κατακλίσεων ή ισχαιμικές αλλοιώσεις, σοβαρά εγκαύματα ή γάγγραινα. Επομένως, η εμπειρία στη χρήση της λινεζολίδη στη θεραπεία των καταστάσεων αυτών είναι περιορισμένη.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής έλλειψης λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης

Η λινεζολίδη είναι αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟΙ). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και σχετικά με την ασφάλεια της λινεζολίδη όταν χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φαρμακευτικά προϊόντα οποια θα μπορούσαν ενδεχομένως να τους θέσουν σε κίνδυνο λόγω της αναστολής της ΜΑΟ. Επομένως, η λινεζολίδη δεν συνιστάται για χρήση κάτω από τις συνθήκες αυτές εκτός εάν είναι δυνατή η στενή παρατήρηση και παρακολούθηση του ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική αρτηριακή πίεση η λινεζολίδη επέτεινε τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση που προκλήθηκαν από ψευδοεφεδρίνη και υδροχλωρική φαινυλοπροπανολαμίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της λινεζολίδη με ψευδοεφεδρίνη ή φαινυλοπροπανολαμίνη προκάλεσε μέση αύξηση της συστολικής πίεσης της τάξης των 30-40 mm Hg, σε σύγκριση με 11-15 mm Hg με λινεζολίδη μόνη, 14-

18 mm Hg με ψευδοεφεδρίνη ή φαινυλοπροπανολαμίνη μόνη και 8-11 mm Hg με εικονικό φάρμακο. Παρόμοιες μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί σε υπερτασικά άτομα. Συνιστάται οι δόσεις φαρμακευτικών προϊόντων με αγγειοσυσπαστική δράση, συμπεριλαμβανομένων και των ντοπαμινεργικών παραγόντων, να ρυθμίζονται προσεκτικά για την επίτευξη της επιθυμητής ανταπόκρισης όταν συγχωρηγούνται με τη λινεζολίδη.

Ενδεχόμενες σεροτονινεργικές αλληλεπιδράσεις

Η πιθανή αλληλεπίδραση με δεξτρομεθορφάνη μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στα άτομα αυτά χορηγήθηκε δεξτρομεθορφάνη (δύο δόσεις των 20 mg σε μεσοδιάστημα 4 ωρών) με ή χωρίς λινεζολίδη. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση συνδρόμου σεροτονίνης (σύγχυση, παραλήρημα, νευρική κατάσταση, τρόμος, ερυθρότητα, εφίδρωση και υπερπυρεξία) σε φυσιολογικά άτομα που έλαβαν λινεζολίδη και δεξτρομεθορφάνη.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά: υπήρξε μία αναφορά ασθενούς που παρουσίασε εικόνα παρόμοια με του συνδρόμου σεροτονίνης, ενώ ελάμβανε λινεζολίδη και δεξτρομεθορφάνη, η οποία υποχώρησε με τη διακοπή και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

Κατά την κλινική χρήση της λινεζολίδης με σεροτονινεργικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), έχουν αναφερθεί περιστατικά σεροτονινεργικού συνδρόμου. Επομένως, ενώ η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), ο χειρισμός των ασθενών για τους οποίους είναι απαραίτητη η θεραπεία με λινεζολίδη και σεροτονινεργικούς παράγοντες, περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Χρήση με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης

Καμία σημαντική επίδραση στην αύξηση της πίεσης δεν παρατηρήθηκε σε άτομα που έλαβαν μαζί λινεζολίδη και λιγότερο από 100 mg τυραμίνη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι απαιτείται μόνο η αποφυγή της πρόσληψης υπερβολικών ποσοτήτων τροφής και ποτών με υψηλή περιεκτικότητα τυραμίνης (π.χ. τυρί, εκχυλίσματα μαγιάς, μη απεσταγμένα οινοπνευματώδη ποτά και προϊόντα ζύμωσης σόγιας όπως σάλτσα σόγιας).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450

Η λινεζολίδη δεν μεταβολίζεται σε ανιχνεύσιμο βαθμό από το ενζυματικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP) και δεν αναστέλλει τις δράσεις κλινικά σημαντικών ανθρώπινων ισομορφών του CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Ομοίως, η λινεζολίδη δεν επάγει τη δράση των ισοενζύμων P450 σε αρουραίους. Επομένως, καμία αλληλεπίδραση προκαλούμενη από το CYP450 δεν αναμένεται με τη λινεζολίδη.

Ριφαμπικίνη

Η επίδραση της ριφαμπικίνης στη φαρμακοκινητική της λινεζολίδης μελετήθηκε σε 16 υγιείς ενήλικες άνδρες εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε λινεζολίδη 600 mg δύο φορές ημερησίως για 2,5 ημέρες, με και χωρίς ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά ημερησίως για 8 ημέρες. Η ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} και την AUC της λινεζολίδης κατά μέσο όρο 21% [90% CI, 15, 17] και 32% [90% CI, 27, 37], αντίστοιχα. Ο μηχανισμός και η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστα.

Βαρφαρίνη

Όταν προσετέθη βαρφαρίνη στη θεραπεία με λινεζολίδη σε σταθεροποιημένη κατάσταση, παρατηρήθηκε 10% μείωση στη μέση μέγιστη INR κατά τη συγχωρήγηση με 5% μείωση στην AUC INR. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία από ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη και λινεζολίδη για την αξιολόγηση της κλινικής σημασίας, αν υπάρχει, των ευρημάτων αυτών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της λινεζολίδης σε έγκυες γυναίκες. Από τις μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτουν τοξικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ένας δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο υπάρχει.

Η λινεζολίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν υπάρχει σαφής ανάγκη, δηλαδή μόνον όταν τα ενδεχόμενα οφέλη υπερκαλύπτουν τον θεωρητικό κίνδυνο.

Θηλασμός

Οι μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η λινεζολίδη μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα, επομένως ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η λινεζολίδη προκάλεσε μείωση της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο ζάλης ή συμπτωμάτων οπτικής διαταραχής (όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.4 και 4.8) όταν λαμβάνουν λινεζολίδη και θα πρέπει να τους δοθεί η συμβουλή να μην οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα σε περίπτωση που παρουσιαστεί κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει μία αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών με συχνότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας από κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 2.000 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν λινεζολίδη στις συνιστώμενες δόσεις για διάστημα μέχρι και 28 ημέρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν διάρροια (8,4%), κεφαλαλγία (6,5%), ναυτία (6,3%) και εμετός (4,0%).

Οι συχνότερα αναφερόμενες σχετιζόμενες με το φαρμακευτικό προϊόν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία και έμετος. Περίπου το 3% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία επειδή εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν.

Στον πίνακα περιλαμβάνονται επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά με συχνότητα εμφάνισης που κατατάσσεται στην κατηγορία 'Μη γνωστές', εφόσον η ακριβής συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με λινεζολίδη με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες		Μη γνωστή βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και	καντιντίαση,	κολπίτιδα	κολίτιδα		

παρασιτώσεις	καντιντίαση του στόματος, κολπική καντιντίαση, μυκητιασικές λοιμώξεις		σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανόμενης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας*		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	αναιμία*†	λευκοπενία*, ουδετεροπενία, θρομβοπενία*, ηωσινοφιλία	πανκυτταροπενία*		μυελοκαταστολή*, σιδηροβλαστική αναιμία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπονατριαιμία			γαλακτική οξέωση*
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, αλλαγή γεύσης (μεταλλική γεύση), ζάλη	σπασμοί*, υπαισθησία, παραισθησία			σεροτονινεργικό σύνδρομο**, περιφερική νευροπάθεια*
Οφθαλμικές διαταραχές		θάμβος οράσεως*	μεταβολές στο έλλειμμα στα οπτικά πεδία *		οπτική νευροπάθεια*, οπτική νευρίτιδα*, απώλεια όρασης*, μεταβολές στην οπτική οξύτητα*, μεταβολές στην οπτική αντίληψη χρωμάτων*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές			
Καρδιακές διαταραχές		αρρυθμία (ταχυκαρδία)			
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση	παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, έμετος, εντοπισμένο ή γενικευμένο κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, κοιλιακή διάταση, ξηροστομία, γλωσσίτιδα, μη σχηματισμένες κενώσεις, στοματίτιδα, αποχρωματισμός ή αλλοιώσεις της γλώσσας	επιφανειακός δυσχρωματισμός οδόντος		
Διαταραχές του	μη	αυξημένη ολική			

ήπατος και των χοληφόρων	φυσιολογικά αποτελέσματα στις ηπατικές δοκιμασίες: αυξημένη AST, ALT ή αλκαλική φωσφατάση	χολερυθρίνη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα	κνίδωση, δερματίτιδα, εφίδρωση			πομφολυγώδεις διαταραχές όπως αυτές που περιγράφονται ως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, αλωπεκία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος	νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη κρεατινίνη, πολυουρία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		αιδοιοκολπική διαταραχή			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, εντοπισμένο άλγος	ρίγη, κόπωση, άλγος της θέσης ένεσης, αυξημένη δίψα			
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένη LDH, κρεατινική κινάση, λιπάση, αμυλάση ή μεταγευματική γλυκόζη. Μειωμένη ολική πρωτεΐνη, λευκωματίνη, νάτριο ή ασβέστιο. Αυξημένο ή μειωμένο κάλιο ή διττανθρακικά. <u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένα	<u>Βιοχημικά ευρήματα</u> Αυξημένο νάτριο ή ασβέστιο. Μειωμένη μεταγευματική γλυκόζη. Αυξημένα ή μειωμένα χλωριούχα. <u>Αιματολογικά ευρήματα</u> Αυξημένος			

	ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης ή αριθμός ερυθροκυττάρων. Αυξημένος ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκοκυττάρων.	αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων. Μειωμένα ουδετερόφιλα.			
--	--	--	--	--	--

* Βλέπε παράγραφο 4.4

** Βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5

† Βλέπε παρακάτω

Οι εξής ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη λινεζολίδη θεωρήθηκαν σοβαρές σε σπάνιες περιπτώσεις: εντοπισμένο κοιλιακό άλγος, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και υπέρταση.

† Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες η λινεζολίδη χορηγήθηκε για διάστημα μέχρι 28 ημέρες, αναφέρθηκε αναιμία στο 2,0% των ασθενών. Σε ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης σε ασθενείς με απειλητικές λοιμώξεις για τη ζωή και υποκείμενους παράγοντες νοσηρότητας, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αναιμία όταν έλαβαν λινεζολίδη για χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο των 28 ημερών ήταν 2,5% (33/1,326), έναντι ποσοστού 12,3% (53/430) όταν έλαβαν θεραπεία με λινεζολίδη για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών. Η αναλογία των περιπτώσεων, οι οποίες αναφέρουν σοβαρή αναιμία σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν που απαιτεί μετάγγιση αίματος, ήταν 9% (3/33) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο των 28 ημερών και 15% (8/53) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες που βασίστηκαν σε περισσότερους από 500 παιδιατρικούς ασθενείς (από τη γέννηση έως 17 ετών) δεν υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας της λινεζολίδη για παιδιατρικούς ασθενείς διαφέρει από αυτό για ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Κανένα ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό.

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ωστόσο, οι εξής πληροφορίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες:

Συνιστάται υποστηρικτική θεραπεία καθώς και διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Περίπου το 30% της δόσης της λινεζολίδης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση διάρκειας 3 ωρών, ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία για την απομάκρυνση της λινεζολίδης με περιτοναϊκή κάθαρση ή με αιμοδιήθηση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες της λινεζολίδης απομακρύνονται επίσης σε έναν ορισμένο βαθμό με την αιμοκάθαρση.

Οι ενδείξεις τοξικότητας σε αρουραίους μετά από δόσεις λινεζολίδης 3,000 mg/kg ημερησίως ήταν μειωμένη δραστηριότητα και αταξία, ενώ οι σκύλοι που έλαβαν 2,000 mg/kg ημερησίως εμφάνισαν έμετο και τρόμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιβακτηριδιακά, κωδικός ATC: J 01 XX08

Γενικές ιδιότητες

Η λινεζολίδη είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε νέα τάξη αντιβιοτικών, τις οξαζολιδινόνες. Έχει *in vitro* δράση κατά των αερόβιων Gram- θετικών βακτηριδίων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Η λινεζολίδη αναστέλλει επιλεκτικά την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηριδίων με μοναδικό μηχανισμό δράσης. Συγκεκριμένα, δεσμεύεται σε ένα σημείο στο ριβόσωμα του βακτηριδίου (23S της υπομονάδας 50S) και αναστέλλει τον σχηματισμό λειτουργικού 70S συμπλόκου έναρξης, που αποτελεί ουσιαστική μονάδα του μεταφραστικού μηχανισμού.

Η *in vitro* μετααντιβιοτική δράση (ΜΑΔ) της λινεζολίδης για *Staphylococcus aureus* ήταν περίπου 2 ώρες. Όταν μετρήθηκε σε πειραματόζωα, η ΜΑΔ ήταν 3,6 και 3,9 ώρες για τους *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*, αντίστοιχα. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα, η φαρμακοδυναμική παράμετρος κλειδί για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος κατά τη διάρκεια του οποίου τα επίπεδα της λινεζολίδης στο πλάσμα υπερέβαιναν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (ΜΚ) για τον λοιμωγόνο οργανισμό.

Όρια ευαισθησίας

Τα καθιερωμένα όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Αντιμικροβιακών Δοκιμασιών Ευαισθησίας (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) για το σταφυλόκοκκο και τον εντερόκοκκο είναι ≤ 4 mg/l. Για τον στρεπτόκοκκο (συμπεριλαμβανομένου του *S. pneumoniae*) τα όρια ευαισθησίας είναι ≤ 2 mg/l για τα Ευαίσθητα είδη και > 4 mg/l για τα Ανθεκτικά.

Τα όρια ευαισθησίας για την MIC που δεν σχετίζονται με συγκεκριμένα είδη είναι ≤ 2 mg/l για τα Ευαίσθητα είδη και > 4 mg/l για τα Ανθεκτικά. Όρια ευαισθησίας που δεν σχετίζονται με συγκεκριμένα είδη έχουν καθορισθεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές των ΜΚ των συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για οργανισμούς στους οποίους δεν έχει δοθεί ένα συγκεκριμένο όριο ευαισθησίας και όχι για εκείνα τα είδη στα οποία δεν συνιστάται δοκιμασία ελέγχου ευαισθησίας.

Ευαισθησία

Η επίπτωση της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα στελέχη

και οι τοπικές πληροφορίες αντοχής είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπου είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού όταν η τοπική επικράτηση της αντοχής είναι τέτοια ώστε η ωφέλεια από τον παράγοντα είναι αμφισβητήσιμη σε τουλάχιστον κάποιους τύπους λοιμώξεων.

Κατηγορία
<u>Ευαίσθητοι οργανισμοί</u> Gram θετικά αερόβια: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι <i>Staphylococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας C Στρεπτόκοκκοι της Ομάδας G Gram θετικά αναερόβια: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Είδη <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Ανθεκτικοί οργανισμοί</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Είδη <i>Neisseria</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Είδη <i>Pseudomona</i>

* Κλινική αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί για ευαίσθητα απομονωθέντα στελέχη σε εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

Αν και η λινεζολίδη εμφανίζει κάποια *in vitro* δραστικότητα κατά των *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* και *Mycoplasma pneumoniae*, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την τεκμηρίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Ανθεκτικότητα

Διασταυρούμενη αντίσταση

Ο μηχανισμός δράσης της λινεζολίδης διαφέρει από εκείνον άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών. Από μελέτες *in vitro* με κλινικά απομονωθέντα στελέχη (που περιλαμβάνουν σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη, εντερόκοκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη και στρεπτόκοκκους ανθεκτικούς στην πενικιλίνη και στην ερυθρομυκίνη) προκύπτει ότι η λινεζολίδη είναι συνήθως δραστική εναντίον μικροοργανισμών που ανθίστανται σε μία ή σε περισσότερες τάξεις αντιμικροβιακών παραγόντων.

Η αντοχή στη λινεζολίδη σχετίζεται με εστιακές μεταλλάξεις στο 23S rRNA.

Όπως τεκμηριώνεται και με άλλα αντιβιοτικά, όταν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στη θεραπεία λοιμώξεων και/ή για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, έχει παρατηρηθεί ολοένα και αυξανόμενη μείωση της ευαίσθησίας με τη λινεζολίδη. Αντοχή στη λινεζολίδη έχει αναφερθεί για τους εντερόκοκκους, το *Staphylococcus aureus* και τους αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους. Αυτό γενικά έχει συσχετισθεί με την παρατεταμένη περίοδο της θεραπείας και την παρουσία προσθετικών ιατρικών συσκευών ή αποστημάτων που δεν έχουν παροχετευθεί. Όταν ανθεκτικοί στα αντιβιοτικά οργανισμοί απαντώνται στο νοσοκομείο είναι σημαντικό να δίνεται έμφαση στην τακτική ελέγχου λοιμώξεων.

Πληροφορίες από κλινικές μελέτες

Μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό:

Σε μία ανοιχτή μελέτη, η αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης (10 mg/kg κάθε οκτώ ώρες) συγκρίθηκε με αυτή της βανκομυκίνης (10-15 mg/kg κάθε 6-24 ώρες) στη θεραπεία λοιμώξεων λόγω πιθανών ή αποδεδειγμένων ανθεκτικών Gram θετικών παθογόνων (συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής πνευμονίας, επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και της δερματικής δομής, βακτηριαίμια σχετιζόμενη με καθετήρα, βακτηριαίμια άγνωστης προέλευσης και άλλων λοιμώξεων) σε παιδιά από τη γέννηση έως 11 ετών. Τα ποσοστά κλινικής θεραπείας στον πληθυσμό που αξιολογήθηκε κλινικά ήταν 89,3% (134/150) και 84,5% (60/71) για τη λινεζολίδα και τη βανκομυκίνη αντίστοιχα (95% CI: -4,9, 14,6).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Lizedia περιέχει κυρίως (s)-λινεζολίδα που είναι βιολογικά δραστική και μεταβολίζεται σε αδρανή παράγωγα.

Απορρόφηση

Η λινεζολίδα απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 2 ωρών από τη χορήγηση.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λινεζολίδης (από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση σε διασταυρούμενη μελέτη) είναι πλήρης (περίπου 100%).

Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη λήψη τροφής και η απορρόφηση του πόσιμου εναιωρήματος είναι όμοια με εκείνη που επιτυγχάνεται με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η C_{max} και η C_{min} της λινεζολίδης στο πλάσμα (μέση τιμή και [τυπική απόκλιση]), κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 600 mg δυο φορές ημερησίως προσδιορίστηκαν στα 15,1 [2,5] mg/L και 3,68 [2,68] mg/L, αντίστοιχα.

Σε μια άλλη μελέτη μετά την από του στόματος χορήγηση 600 mg δυο φορές ημερησίως στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} και η C_{min} προσδιορίστηκαν στα 21,2 [5,8] mg/L και 6,15 [2,94] mg/L, αντίστοιχα. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται κατά τη δεύτερη ημέρα της χορήγησης.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι κατά μέσον όρο περίπου 40-50 λίτρα σε υγιείς ενήλικες και είναι περίπου ίσος με τη συνολική ποσότητα νερού στο σώμα. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 31% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Οι συγκεντρώσεις της λινεζολίδης έχουν προσδιοριστεί σε διάφορα υγρά από περιορισμένο αριθμό ατόμων σε μελέτες με εθελοντές μετά από πολλαπλή χορήγηση. Η αναλογία της λινεζολίδης στη σίελο και στον ιδρώτα σε σχέση με το πλάσμα ήταν 1,2:1,0 και 0,55:1,0, αντίστοιχα. Η αναλογία για το επιθηλιακό υγρό των κυψελίδων και τα κυψελδικά κύτταρα του πνεύμονα ήταν 4,5:1,0 και 0,15:1,0, όταν υπολογίστηκαν από τη C_{max} στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα.

Σε μια μικρή μελέτη σε άτομα με κοιλιο-περιτοναϊκές αναστομώσεις και ουσιαστικά μη φλεγμένους μήνιγγες, η αναλογία της λινεζολίδης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σχέση με το πλάσμα στη C_{max} ήταν 0,7:1,0 μετά από πολλαπλή χορήγηση λινεζολίδης.

Βιομετασχηματισμός

Η λινεζολίδα μεταβολίζεται κυρίως με οξείδωση του δακτυλίου της μορφολίνης που οδηγεί κυρίως στο σχηματισμό δύο αδρανών παραγώγων καρβοξυλικού οξέος ανοιχτού δακτυλίου: του μεταβολίτη αμινοαιθόξυ-οξικού οξέος (PNU-142300) και του μεταβολίτη υδροξυαιθύλο γλυκίνη (PNU-142586). Ο μεταβολίτης υδροξυαιθύλο γλυκίνη (PNU-142586) είναι ο κυριότερος μεταβολίτης στον άνθρωπο και πιστεύεται ότι σχηματίζεται με μη ενζυματική διαδικασία. Ο μεταβολίτης αμινο-αιθόξυ οξικό οξύ (PNU-142300) βρίσκεται σε μικρότερες ποσότητες. Άλλοι μικρότερης σημασίας αδρανείς μεταβολίτες

έχουν ταυτοποιηθεί.

Αποβολή

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η λινεζολίδη απεκκρίνεται κυρίως σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης στα ούρα ως PNU-142586 (40%), ως μητρική δραστική ουσία (30%) και ως PNU-142300 (10%). Σχεδόν καθόλου μητρική δραστική ουσία δεν βρίσκεται στα κόπρανα ενώ περίπου το 6% και το 3% της κάθε δόσης εμφανίζεται ως PNU-142586 και PNU- 142300, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της λινεζολίδης είναι κατά μέσον όρο 5-7 ώρες.

Η μη νεφρική κάθαρση αποτελεί περίπου το 65% της συνολικής κάθαρσης της λινεζολίδης. Ένας μικρός βαθμός μη γραμμικότητας στην κάθαρση παρατηρείται με αυξανόμενες δόσεις λινεζολίδης. Αυτό φαίνεται να οφείλεται σε χαμηλότερη νεφρική και μη νεφρική κάθαρση στις υψηλότερες συγκεντρώσεις λινεζολίδης. Ωστόσο, η διαφορά στην κάθαρση είναι μικρή και δεν αντανakλάται στο χρόνο ημίσειας ζωής.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια: Μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg, παρατηρήθηκε 7- 8πλάσια αύξηση στην έκθεση στους δύο κυριότερους μεταβολίτες της λινεζολίδης στο πλάσμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. κάθαρση κρεατινίνης < 30mL /λεπτό). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην AUC της μητρικής δραστικής ουσίας. Παρ' όλο που παρατηρείται κάποια απομάκρυνση των κυριότερων μεταβολιτών της λινεζολίδης με αιμοκάθαρση, τα επίπεδα των μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόσεις 600 mg εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά υψηλότερα μετά από αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε 24 ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, 21 από τους οποίους υποβάλλοντο σε τακτική αιμοκάθαρση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις των δύο κυριότερων μεταβολιτών στο πλάσμα μετά από χορήγηση πολλών ημερών ήταν περίπου το 10-πλάσιο εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα της λινεζολίδης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν.

Η κλινική σημασία των παρατηρήσεων αυτών δεν έχει αξιολογηθεί δεδομένου ότι μέχρι σήμερα υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια: Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λινεζολίδης, του PNU-142300 και του PNU-142586 δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (δηλ. Child-Pugh τάξη A ή B). Η φαρμακοκινητική της λινεζολίδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (δηλ. Child-Pugh τάξη C) δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, δεδομένου ότι η λινεζολίδη μεταβολίζεται με μη ενζυματική διαδικασία η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να μεταβάλλει σε σημαντικό βαθμό τον μεταβολισμό της (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών): Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης στα παιδιά και τους εφήβους (ηλικίας < 18 ετών) και επομένως η χρήση της λινεζολίδης σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.2). Απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών, προκειμένου να καθοριστούν οι συστάσεις για την ασφαλή και αποτελεσματική δόση. Φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε παιδιά (ηλικίας μιας εβδομάδας έως 12 ετών) η κάθαρση της λινεζολίδης (με βάση τα kg σωματικού βάρους) είναι μεγαλύτερη σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες, αλλά μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας.

Η χορήγηση 10 mg/kg κάθε 8 ώρες ημερησίως σε παιδιά ηλικίας μιας εβδομάδας έως 12 ετών έδωσε τιμές έκθεσης περίπου ίσες με εκείνες που επετεύχθησαν με τη χορήγηση 600 mg λινεζολίδης δύο φορές ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς.

Σε νεογνά ηλικίας μέχρι μιας εβδομάδας η συστηματική κάθαρση της λινεζολίδης (με βάση τα kg σωματικού βάρους) αυξάνει με ταχύ ρυθμό εντός της πρώτης εβδομάδας ζωής. Επομένως νεογνά στα οποία χορηγούνται 10 mg/kg κάθε 8 ώρες ημερησίως θα έχουν την υψηλότερη συστηματική έκθεση την πρώτη ημέρα μετά τη γέννηση. Παρ' όλα αυτά δεν αναμένεται εκτεταμένη συσσώρευση με αυτό το σχήμα δόσης κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ζωής, επειδή η κάθαρση αυξάνεται με ταχύ ρυθμό κατά την περίοδο αυτή.

Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών), η φαρμακοκινητική της λινεζολίδης ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων μετά από δόση 600 mg. Επομένως, οι έφηβοι στους οποίους χορηγούνται 600 mg ανά 12 ώρες ημερησίως θα έχουν παρόμοια έκθεση με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν την ίδια δόση.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με κοιλιο-περιτοναϊκή παροχέτευση στους οποίους χορηγήθηκε λινεζολίδη 10 mg/kg είτε ανά 12 ώρες είτε ανά 8 ώρες παρατηρήθηκαν μεταβλητές συγκεντρώσεις της λινεζολίδης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) μετά τη χορήγηση μιας ή πολλαπλών δόσεων λινεζολίδης. Η επίτευξη και η διατήρηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) δε χαρακτηρίστηκε από συνέπεια. Επομένως, η χρήση της λινεζολίδης για την εμπειρική θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος δε συνιστάται.

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική της λινεζολίδης δεν μεταβάλλεται σε σημαντικό βαθμό σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Γυναίκες ασθενείς: Οι γυναίκες εμφανίζουν ελαφρώς χαμηλότερο όγκο κατανομής σε σύγκριση με τους άνδρες και η μέση κάθαρση μειώνεται κατά περίπου 20% όταν διορθωθεί για το σωματικό βάρος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάπως υψηλότερες στις γυναίκες και αυτό μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στις διαφορές στο σωματικό βάρος. Ωστόσο, επειδή ο μέσος χρόνος ημιζωής της λινεζολίδης δεν διαφέρει σε σημαντικό βαθμό σε άνδρες και σε γυναίκες, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε γυναίκες δεν αναμένονται να αυξάνονται ουσιαστικά πάνω από τις συγκεντρώσεις που είναι γνωστό πως είναι ανεκτές και, επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λινεζολίδη μειώνει τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα ενήλικων αρσενικών αρουραίων σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα με εκείνα στον άνθρωπο. Σε φυλετικά ώριμα πειραματόζωα, οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν αναστρέψιμα σε νεαρά πειραματόζωα που έλαβαν λινεζολίδη για σχεδόν ολόκληρη την περίοδο της φυλετικής τους ωρίμανσης. Σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους παρατηρήθηκε μη φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος στους όρχεις, ενώ υπερτροφία και υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων παρατηρήθηκε στην επιδιδυμίδα. Φαίνεται ότι η λινεζολίδη επηρεάζει την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στον αρουραίο. Η επιπρόσθετη χορήγηση τεστοστερόνης δεν απέτρεψε τις ανεπιθύμητες δράσεις στη γονιμότητα που προκαλούνται από τη λινεζολίδη. Δεν παρατηρήθηκε υπερτροφία της επιδιδυμίδας σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για διάστημα 1 μηνός, παρόλο που παρατηρήθηκε αλλαγή βάρους σε όργανα όπως ο προστάτης, οι όρχεις και η επιδιδυμίδα.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδωσαν καμία απόδειξη τερατογόνου δράσης σε επίπεδα έκθεσης τετραπλάσια από ή ισοδύναμα με εκείνα στον άνθρωπο, αντίστοιχα. Οι ίδιες συγκεντρώσεις λινεζολίδης προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε ποντίκια και συσχετίστηκαν με αυξημένο ποσοστό θανάτου στα έμβρυα, συμπεριλαμβανομένων της ολικής απώλειας νεογνών, του μειωμένου εμβρυακού σωματικού βάρους και της έξαρσης της φυσιολογικής γενετικής προδιάθεσης για στερνικές αλλοιώσεις στο είδος των ποντικών που χρησιμοποιήθηκαν. Σε αρουραίους, ελάχιστη μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε εκθέσεις χαμηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις. Σημειώθηκε ήπια τοξικότητα στο έμβρυο που εκδηλώθηκε ως μειωμένο εμβρυακό σωματικό βάρος και μειωμένη οστεοποίηση των στερνιδίων, μειωμένη επιβίωση απογόνων και ήπιες καθυστερήσεις στην ωρίμανση. Μετά το ζευγάρωμά τους, μερικοί από τους απόγονους αυτούς εμφάνισαν ενδείξεις αναστρέψιμης, δοσοεξαρτώμενης αύξησης σε προεμφυτευτική απώλεια με αντίστοιχη μείωση στην

γονιμότητα. Σε κουνέλια παρατηρήθηκε μειωμένο εμβρυακό σωματικό βάρος μόνο στην περίπτωση παρουσίας μητρικής τοξικότητας (κλινικά σημεία, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους και μειωμένη κατανάλωση τροφής) σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης κατά 0,06 φορές σε σύγκριση με την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση με βάση τις AUC. Τα είδη είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητα στη δράση των αντιβιοτικών.

Η λινεζολίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν και οι συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν υψηλότερες από εκείνες στο μητρικό πλάσμα.

Η λινεζολίδη προκάλεσε αναστρέψιμη μυελοκαταστολή σε αρουραίους και σε σκύλους.

Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν 80 mg/kg/ημέρα λινεζολίδης από του στόματος για 6 μήνες παρατηρήθηκε μη αναστρέψιμη, ελάχιστη έως ήπια αξονική εκφύλιση του ισχιακού νεύρου. Ελάχιστη εκφύλιση του ισχιακού νεύρου παρατηρήθηκε επίσης σε έναν αρσενικό αρουραίο σε αυτό το επίπεδο των δόσεων κατά τη νεκροψία που διεξήχθη στους 3 μήνες. Διεξήχθη ευαίσθητη μορφολογική αξιολόγηση των ιστών με σταθερή αιμάτωση, προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη εκφύλισης του οπτικού νεύρου. Ελάχιστη έως μέτρια εκφύλιση του οπτικού νεύρου ήταν εμφανής σε 2 από τους 3 αρσενικούς αρουραίους μετά από 6 μήνες δοσολογίας, όμως η απευθείας συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν ήταν διφορούμενη λόγω της οξείας φύσης του ευρήματος και της ασύμμετρης κατανομής του. Η νευρική εκφύλιση που παρατηρήθηκε ήταν μικροσκοπικά συγκρίσιμη με αυθόρμητη μονόπλευρη εκφύλιση του οπτικού νεύρου σε ηλικιωμένους αρουραίους και ενδέχεται να αποτελεί επιδείνωση μίας συνήθους αλλοίωσης.

Μη κλινικά στοιχεία, δεν απέκλυαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο που βασίζονται σε συμβατικές μελέτες τοξικότητας και γενοτοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, πέρα από εκείνον που αναφέρεται σε άλλες παραγράφους αυτής της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Μελέτες καρκινογένεσης/ογκογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί εν όψει της μικρής διάρκειας της χορήγησης και της έλλειψης γενοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πορήνας δισκίου:

Poloxamer 407

Sodium starch glycolate (Type A)

Povidone K30

Silica, colloidal anhydrous

Cellulose, microcrystalline

Lactose monohydrate

Talc

Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

Hydromellose

Polyethylene glycol (Macrogol) MW 400

Titanium dioxide (E 171)

Μπλε μελάνι:

Purified shellac

Propylene glycol (E1520)

FD&C Blue No.1 (E133 Brilliant Blue FCF)

Ammonium hydroxide

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Φιάλες:

Να χρησιμοποιείται εντός 100 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PA/Aluminium/PVC -φύλλο αλουμινίου των 10, 20, 30, 50 ή 60 δισκίων συσκευασμένα σε κουτιά.

Κυψέλες από PVC/PE/PVDC -φύλλο αλουμινίου των 10, 20, 30, 50 ή 60 δισκίων συσκευασμένα σε κουτιά.

Φιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα ασφαλείας από προπυλένιο που περιέχουν 2 g silica gel ξηραντικό και 10, 20, 30, 50 ή 60 δισκία

Φιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα ασφαλείας από προπυλένιο που περιέχουν 2 g silica gel ξηραντικό και 100 δισκία (μόνο για νοσοκομειακή χρήση).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.

ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

Τηλ: 210- 6604300

Fax: 210-6666749

e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1η έγκριση: 9-10-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ