КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Линезолид Крка 600 mg филмирани таблетки
Linezolid Krka 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg линезолид *(linezolid).*

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели или почти бели, елипсовидни, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки. Размер на таблетката: 18 x 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нозокомиална пневмония

Пневмония, придобита в обществото

Линезолид Крка е показан при възрастни за лечение на пневмония, придобита в обществото и нозокомиална пневмония, когато е известно или се предполага, че са причинени от чувствителни Грам-положителни бактерии. При определяне дали Линезолид Крка е подходящ за дадено лечение е необходимо да се вземат предвид резултатите от микробиологичните тестове или данните за разпространение на резистентност към антибактериални агенти сред Грам-положителните бактерии. (Виж точка 5.1 за подходящите микроорганизми).

Линезолид не е активен срещу инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени. Едновременно трябва да се започне специфична терапия срещу Грам-отрицателни патогени, ако е доказан или се предполага Грам-отрицателен патоген.

Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (виж точка 4.4)

Линезолид е показан при възрастни за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, само когато микробиологичните тестове доказват, че инфекцията е причинена от чувствителна Грам-положителна бактерия.

Линезолид не е активен срещу инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени. Линезолид трябва да се използва при пациенти с усложнени кожни и мекотъканни инфекции с известна или възможна съпътстваща инфекция с Грам-отрицателни микроорганизми, само ако няма налични алтернативни терапевтични възможности (виж точка 4.4). При тези обстоятелства трябва да се започне едновременно лечение срещу Грам-отрицателните микроорганизми.

Линезолид трябва да се започва само в болнична обстановка и след консултация със съответния специалист по микробиология или специалист по инфекциозни болести.

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Линезолид Крка филмирани таблетки могат да се използват за начална терапия. Пациенти, които са започнали лечение с парентералната форма, могат да преминат на перорална форма, когато това е клинично показано. В такива случаи не се налага корекция на дозата, тъй като пероралната бионаличност на линезолид е приблизително 100%.

Препоръчителна дозировка и продължителност на лечението при възрастни

Продължителността на лечението зависи от патогена, мястото на инфекцията и тежестта, както и от клиничния отговор на пациента.

Следните препоръки за продължителност на лечението се базират на тези, използвани при клиничните изпитвания. При някои видове инфекции може да са подходящи по-кратки курсове на лечение, но те не са проучвани при клинични изпитвания.

Максималната продължителност на лечението е 28 дни. Безопасността и ефективността на линезолид, приложен за периоди, по-дълги от 28 дни, не са установени. (виж точка 4.4).

Не се изисква увеличение на препоръчителната доза или продължителност на лечението при инфекции, свързани със съпътстваща бактериемия.

Препоръчителната доза при филмираните таблетки е както следва:

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на линезолид при деца и юноши (<18 годишна възраст) не са установени. Понастоящем наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се дават препоръки относно дозирането на продукта.

Пациенти в старческа възраст
Не се налага корекция на дозата.

Паиценти с бъбречно увреждане
Не се налага корекция на дозата (виж точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLCR <30 ml/mm)
Не се налага корекция на дозата. Поради неизвестното клинично значение на по-висока експозиция (до 10 пъти) на двата основни метаболита на линезолид при пациенти с тежка недостатъчност, линезолид трябва да се прилага с особено внимание при тези пациенти и само когато очакваната полза превишава теоретичния риск.

Тъй като приблизително 30% от дозата на линезолид се отстранява за 3 часа хемодиализа.

линезолид трябва да се дава след диализа на пациенти, получаващи такова лечение. Основните метаболити на линезолид се отстраняват до известна степен чрез хемодиализа, но въпреки концентрациите на тези метаболити се запазват значително по-високи след диализа, в сравнение с тези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност

По тази причина, линезолид трябва да се използва с особено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които са подложени на диализа, и само когато очакваната полза превишава теоретичния риск.

Към момента, няма опит с приложение на линезолид при пациенти, подложени на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD) или алтернативно лечение на бъбречна недостатъчност (различно от хемодиализа).

Пациенти с чернодробна недостатъчност:
Не се налага корекция на дозата. Въпреки това, има ограничени клинични данни и употребата на линезолид при такива пациенти се препоръчва, само когато очакваната полза превишава теоретичния риск (виж точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Препоръчителната доза линезолид трябва да се прилага перорално два пъти дневно.
Път на въвеждане: перорално приложение.
Филмираните таблетки могат да се приемат с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Линезолид не трябва да се използва при пациенти, приемащи каквото и да било лекарство, което инхибира моноаминооксидазите А или В (напр., фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид) или до две седмици след приема на такова лекарство.

Освен, ако няма възможност за стриктно наблюдение и контрол на кръвното налягане, линезолид не трябва да се прилага при пациенти в следните клинични състояния или със следните видове съпътстващо лечение:

- Пациенти с неконтролирана хипертония, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполярна депресия, шизоафективно разстройство, остри състояния на объркване.

- Пациенти, приемащи някое от следните лекарства: инхибитори на обратното захващане на серотонина (виж точка 4.4), трициклични антидепресанти, серотонин 5-HT1 рецепторни агонисти (триптани), преки и непреки симпатикомиметици (вкл. адренергичните бронходилататори, псевдоефедрин и фенилпропаноламин), вазопресивни продукти (напр., епинефрин, норепинефрин), допаминергични продукти (напр. допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Данните от опити с животни предполагат, че линезолид и неговите метаболити преминават в кърмата и съответно кърменето трябва да се преустанови преди и по време на приложението (виж точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия
Има съобщения за миелосупресия (включително анемия, левкопения, панцитопения и

тромбоцитопения) при пациенти, получаващи линезолид. В случаите, когато резултатът е известен, при прекратяване на приема на линезолид засегнатите хематологични показатели се покачват обратно към стойностите от преди лечението. Рискът от тези ефекти изглежда е свързан с продължителността на лечението. Пациентите в напреднала възраст, лекувани с линезолид, могат да са с повишен риск от кръвни дискинезии, в сравнение с по-млади пациенти. Тромбоцитопения може да настъпи по-често при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, независимо дали са на диализа или не, както и при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. По тази причина се препоръчва внимателно проследяване на броя на кръвните клетки при пациентите, които са: с анамнеза за анемия, гранулоцитопения или тробмоцитопения; приемат едновременно лекарства,които могат да понижат нивата на хемоглобина, да понижат броя на кръвните клетки или неблагоприятно да повлияят броя или функцията на тромбоцитите; имат тежка бъбречна недостатъчност или умерено до тежко чернодробно увреждане; подложени са на лечение за повече от 10-14 дни. При такива пациенти линезолид трябва да се прилага само в случаите, когато е възможно внимателно проследяване на стойностите на хемоглобина, броя на кръвните клетки и тромбоцитите.

Ако по време на лечението с линезолид се появи сериозна миелосупресия, лечението трябва да бъде прекратено, освен ако продължаването на терапията не е абсолютно необходимо, като в този случай трябва активно да се проследява броят на кръвните клетки и да се приложат подходящи стратегии за овладяване на състоянието.

В допълнение се препоръчва ежеседмичен контрол на кръвните показатели (включително стойностите на хемоглобина, тромбоцитите и общ брой левкоцити и диференциално броене) при пациенти, приемащи линезолид, независимо от първоначалния брой кръвни клетки

При проучвания за палиативна употреба при пациенти, получаващи линезолид по-дълго от препоръчваната максимална продължителност от 28 дни, е наблюдавана по-висока честота на тежка анемия. При тези пациенти по-често се е налагало кръвопреливане. В пост-маркетинговия период също се съобщава за случаи на анемия, налагащи кръвопреливане, като повече случаи са наблюдавани при пациенти, които са приемали линезолид за по-дълъг период от 28 дни.

В пост-маркетинговия период се съобщава за случаи на сидеробластна анемия. В случаите, при които началото на реакцията е било известно, повечето пациенти са приемали линезолид за повече от 28 дни. Повечето пациенти са се възстановили напълно или частично след прекратяване на приема на линезолид, със или без лечение на тяхната анемия.

Диспропорция на смъртността по време на клинично изпитване при пациенти с катетър-свързани Грам-положителни кръвни инфекции

Повишена смъртност е наблюдавана при пациенти, лекувани с линезолид в комбинация с ванкомицин/ диклоксацилин/ оксацилин, по време на отворено проучване при тежко болни пациенти с вътресъдови катетър-свързани инфекции [78/363 (21,5%) срещу 58/363 (16,0%)]. Основният фактор, повлияващ смъртността, е изходното състояние на Грам-положителната инфекция. Нивата на смъртност са сходни при пациенти с инфекции, причинени изцяло от Грам-положителни микроорганизми (коефициент на риск 0,96; 95% доверителен интервал: 0,58-1,59), но са значително по-високи (p=0,0162) в рамото на линезолид при пациенти с кой да е друг патоген или без патоген в изходно състояние (коефициент на риск 2,48; 95% доверителен интервал: 1,38-4,46). Основният дисбаланс е проявен по време на лечението и в рамките на 7 дни след прекратяване на изпитваното лекарство. Повечето пациенти от групата на линезолид са придобили Грам-отрицателни патогени по време на проучването и са починали от инфекция, причинена от Грам-отрицателни патогени и полимикробни инфекции. По тази причина при усложнени кожни и мекотъканни инфекции линезолид трябва да се прилага при пациенти с установена или възможна съпътстваща инфекция с Грам-отрицателни микроорганизми, само ако няма алтернативни възможности за лечение (виж точка 4.1). При тези обстоятелства трябва да бъде започнато едновременно лечение срещу Грам-отрицателни микроорганизми.

Антибиотично-свързана диария и колит
При употребата почти всички антибактериални продукти, включително линезолид, се съобщава за антибиотично-свързана диария и антибиотично-свързан колит, включително псевдомембранозен колит *Clostridium difficile*-свързана диария, чиято тежест може да варира от лека диария до фатален колит.
Затова е необходимо тази диагноза да се има предвид при пациенти, които проявяват симптоми на тежка диария по време на употреба на линезолид. Ако се подозират или бъдат установени антибиотично-свързана диария или антибиотично-свързан колит, лечението с антибактериални продукти, включително линезолид, трябва да се прекрати и незабавно да бъдат предприети подходящи мерки за лечение. В този случай, лекарства, инхибиращи перисталтиката са противопоказани.

Лактатна ацидоза
При употребата на линезолид се съобщава за лактатна ацидоза. Пациенти, които развиват признаци и симптоми на метаболитна ацидоза, включително пристъпи на гадене или повръщане, абдоминална болка, ниски стойности на бикарбонатите или хипервентилация, докато приемат линезолид, трябва незабавно да бъдат прегледани от лекар. Ако настъпи лактатна ацидоза, ползите от продължаване на лечението с линезолид трябва да бъдат оценени спрямо възможните рискове.

Митохондриална дисфункиия
Линезолид инхибира белтъчния синтез в митохондриите. В резултат от това инхибиране могат да се наблюдават нежелани реакции, като лактатна ацидоза, анемия и невропатия (очна и периферна); тези събития са по-чести, когато лекарството се прилага по-дълго от 28 дни.

Серотонинов синдром
Има спонтанни съобщения за серотонинов синдром, свързан с едновременно прилагане на линезолид и серотонинергични продукти, включително антидепресанти, като напр. селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и опиоиди (вж. точка 4.5). По тази причина едновременното прилагане на линезолид и серотонинергични агенти е противопоказано (виж точка 4.3), освен в случаите когато едновременното прилагане на линезолид и серотонинергични продукти е жизнено важно.
В тези случаи пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци и симптоми на серотонинов синдром, като когнитивна дисфункция, хиперпирексия, хиперрефлексия и липса на кординация. Ако се появят такива признаци и симптоми, лекарите трябва да обмислят прекратяване на приема на един или на двата продукта. Ако се прекрати едновременният прием на серотонинергичния продукт, могат да се наблюдават симптоми на отнемане.

Рабдомиолиза
Има съобщения за рабдомиолиза при употребата на линезолид. Линезолид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Ако се наблюдават признаци или симптоми на рабдомиолиза, линезолид трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Хипонатриемия и SIADH
При някои пациенти, лекувани с линезолид, са наблюдавани хипонатриемия и/или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Препоръчва се серумните нива на натрий да се проследяват редовно при пациенти с риск от хипонатриемия, като пациенти в старческа възраст или пациенти, приемащи лекарства, които могат да понижат нивата на натрий в кръвта (напр. тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид).

Периферна и очна невропатия
При пациенти, лекувани със Линезолид Крка, се съобщава за периферна невропатия, а също очна невропатия и очен неврит, понякога прогресиращи до загуба на зрението. Тези данни са получени основно от пациенти, лекувани за по-дълъг период от максимално препоръчваните 28 дни.

Всички пациенти трябва да бъдат съветвани да съобщават за симптоми на зрително увреждане, като напр. промени в острота на зрението, промени в цветното зрение, замъглено зрение или нарушения в зрителното поле. В тези случаи се препоръчва бърза оценка и при нужда - консултация с офталмолог. Ако някои пациенти приемат Линезолид Крка по-дълго от 28 дни, зрителната им функция трябва внимателно да се проследява.
При поява на периферна или очна невропатия следва да се преценят възможните рискове спрямо ползата от продължаване на лечението с Линезолид Крка.
При пациенти, които приемат или наскоро са приемали лекарства срещу микобактерии за лечение на туберкулоза, може да съществува повишен риск от поява на невропатии при употреба на линезолид.

Гърчове
Съобщава се за поява на гърчове при пациенти, лекувани със Линезолид Крка. В мнозинството от тези случаи се съобщава за анамнеза за гърчове или наличие на рискови фактори за поява Пациентите трябва да бъдат съветвани да информират лекуващия си лекар, ако имат анамнеза за гърчове.

Моноаминооксидазни инхибитори
Линезолид е обратим неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (МАОИ); обаче, вдозите, прилагани при антибактериална терапия, той не оказва антидепресивен ефект. Има много огроничени данни от проучванията по отношение на лекарствените взаимодействия и безопасността на линезолид когато се прилага на пациенти с подлежащи състояния и/или съпътстващи терапии, които могат да ги изложат изложат на риск от МАО инхибиране, са ограничени. Поради това употребата на линезолид при тези обстоятелства не се препоръчва, освен когато е възможно внимателно проследяване на пациентите (виж точки 4.3 и 4.5).

Употреба с храни богати на тирамин
Пациентите трябва да бъдат съветвани да не консумират големи количества храна, богата на тирамин (виж точка 4.5).

Суперинфекиия
Ефектът на лечението с линезолид върху нормалната флора не е оценяван в клинични изпитвания.
Употребата на антибиотици може понякога да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Например, приблизително 3% от пациентите, приемащи препоръчителните дози линезолид, са проявили кандидоза, свързана с лечението, по време на клиничните изпитвания. Необходимо е да се предприемат подходящи мерки при поява на суперинфекиия по време на лечението.

Специални популации
Линезолид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и само когато се прецени, че очакваната полза превишава теоритичния риск (виж точки 4.2 и 5.2).
Прилагането на линезолид при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност се препоръчва, само когато очакваната полза превишава теоритичния риск (виж точки 4.2 и 5.2).

Нарушения на фертилитета
Линезолид обратимо понижава фертилитета и индуцира абнормна морфология на спермата при възрастни мъжки плъхове при нива на експозиция, приблизително равни на тези, очаквани при хора; възможните ефекти на линезолид върху репродуктивната система на мъжете не са известни (виж точка 5.3).

Клинични проучвания
Безопасността и ефективността на линезолид, прилаган за периоди, по-дълги от 28 дни, не са установени.

Контролираните клинични изпитвания не са включвали пациенти с лезии от диабетно стъпало, декубитуси или исхемични лезии, тежки изгаряния или гангрена. Поради това опитът от прилагането на линезолид при лечението на тези състояния е ограничен.

Линезолид Крка съдържа натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Моноаминооксидазни инхибитори
Линезолид е обратим, неселективен моноаминооксидазен инхибитор (МАО инхибитор). Налични са много ограничени данни от проучвания за лекарствени взаимодействия и за безопасността на линезолид, когато се прилага при пациенти на съпътстващи лекарства, които могат да ги поставят в риск от МАО инхибиране. Поради това не се препоръчва употребата на линезолид при тези обстоятелства, освен ако не е възможно стриктно наблюдение и контролиране на пациента (виж точки 4.3 и 4.4).

Потенциални взаимодействия, водещи до повишаване на кръвното налягане
При нормотензивни здрави доброволци линезолид потенцира повишаването на артериалното налягане, предизвикано от псевдоефедрин и фенилпропаноламинов хидрохлорид. Едновременното приложение на линезолид с псевдоефедрин и фенилпропаноламин предизвиква средно повишаване на кръвното налягане от порядъка на 30-40 mmHg, сравнено с нарастване от 11-15 mmHg при самостоятелен прием на линезолид, 14-18 mmHg при самостоятелно прием или на псевдоефедрин или на фенилпропаноламин и 8-11 mmHg при плацебо. Подобни проучвания при хипертензивни лица не са провеждани. Препоръчва се дозите на лекарствата с вазопресивно действие, включително допаминергични продукти, да се титрират внимателно до постигане на желания резултат, когато се прилагат заедно с линезолид.

Потенциални серотонинергични взаимодействия
Потенциалното лекарствено взаимодействие с декстрометорфан е изследвано при здрави доброволци. На участниците е прилаган декстрометорфан (две дози по 20 mg, давани с интервал от 4 часа) с или без линезолид. Не са наблюдавани ефекти на серотонинов синдром (объркване, делириум, безпокойство, тремор, зачервяване, диафореза, хиперпирексия) при изследване на здрави лица, приемащи линезолид и декстрометорфан.
Постмаркетингов опит: има едно съобщение за пациент с ефекти, подобни на серотонинов синдром, по време на прием на линезолид и декстрометорфан, които са изчезнали след спиране на двете лекарства.

По време на клиничната употреба на линезолид със серотонинергични лекарства, включително антидепресанти, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и опиоиди, много са съобщавани случаи на серотонинов синдром. По тази причина, въпреки че едновременното им приложение е противопоказано (виж точка 4.3), в точка 4.4 са описани мерките при пациенти, за които лечение с линезолид и серотонинергични лекарства е крайно необходимо.

Употреба с храни, богати на тирамин
Не е наблюдаван съществен пресорен ефект върху кръвното налягане при лица, приемащи заедно линезолид и по-малко от 100 mg тирамин. Това предполага, че е необходимо единствено да се избягва приемането на прекалено големи количества храна и напитки с високо съдържание на тирамин (например зряло сирене, екстракти от дрожди, недестилирани алкохолни напитки и ферментирали соеви продукти като соев сос).

Лекарства, метаболизирани чрез цитохром P450
Линезолид не се метаболизира значимо от цитохром P450 (CYP) ензимната система и не инхибира никоя от клинично значимите човешки CYP изоформи (1A2, 2C9, 2C19, 2D6,

2E1.3A4). Аналогично, линезолид не индуцира P450 изоензимите при плъхове. По тази причина не се очакват CYP450-индуцирани лекарствени взаимодействия с линезолид.

Рифампицин
Ефектът на рифампицин върху фармакокинетиката на линезолид е проучена при шестнадесет възрастни здрави доброволци от мъжки пол, на които е прилаган линезолид 600 mg два пъти дневно за 2,5 дни със или без рифампицин 600 mg веднъж дневно за 8 дни. Рифампицин понижава Cmax и AUC на линезолид средно с 21% [90% ДИ, 15,27] и съответно 32% [90% ДИ, 27,37]. Механизмът на това взаимодействие и клиничната му значимост са неизвестни.

Варфарин
При включване на варфарин в терапия с линезолид в стационарно състояние е наблюдавано 10% редукция на средния максимален INR при едновременно приложение с 5% намаление на AUC INR. Няма достатъчно данни от пациенти, които са приемали варфарин и линезолид, за да се оцени клиничната значимост на тези находки, ако има такава.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Има ограничени данни за използването на линезолид при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Съществува потенциален риск за хората.
Линезолид не трябва да се използва по време на бременност, освен при ясна необходимост т.е. само когато възможната полза надвишава теоретичния риск.

Кърмене
Данните за животни дават основание да се смята, че линезолид и неговите метаболити могат да преминават в кърмата и съответно, кърменето трябва да бъде спряно преди и по време на приложението.

Фертилитет
В проучвания при животни линезолид предизвиква понижение на фертилитета (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са предупредени за възможния риск от виене на свят или симптоми на зрително увреждане (както е описано в точки 4.4 и 4.8), докато приемат линезолид и трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако се появи някой от описаните симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу представя списък на нежеланите лекарствени реакции с честота, основаваща се на данни с всякаква причинно-следствена връзка от клинични проучвания, в които са включени повече от 6 000 възрастни пациенти, които получават препоръчителните дози линезолид в продължение на максимум 28 дни.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (8,9%), гадене (6,9%), повръщане (4,3%) и главоболие (4,2%).

Най-често съобщаваните нежелани събития, свързани с лекарството, които са довели до прекратяване на лечението са главоболие, диария, гадене и повръщане. Приблизително 3% от пациентите са прекратили лечението, тъй като са проявили симптоми на свързано с лекарството нежелано събитие.

Допълнително нежелани реакции, съобщавани от пост-маркетинговия опит, са включени в таблицата в категорията „с неизвестна честота“, тъй като от наличните данни не може да бъде направена оценка за реална им честота.

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщени по време на лечението с линезолид със съответните честоти:

- Много чести (>1/10)
- Чести (>1/100 до <1/10);
- Нечести (>1/1 000 до <1/100);
- Редки(>1/10 000 до <1/1 000);
- Много редки (<1/10 000);
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Инфекции и инфестации	кандидози, орални кандидози, вагинални кандидози, гъбични инфекции	антибиотично-предизвикан колит, вкл. псевдо-мембранозен колит*, вагинит		
Нарушения на кръвта в лимфната система	тромбоцито-пения*, анемия*†	панцитопения*, левкопения*, неутропения, еозинофилия*	сидеро-бластна анемия*	миелосупресия*
Нарушения на имунната система			анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето		хипонатриемия, хипогликемия	лактатна ацидоза*	
Психични нарушения	инсомния			
Нарушения на нервната система	главоболие, промяна на вкуса (метален вкус), замаяност	гърчове*, периферна невропатия*, хипоестезия, парестезия		серотонинов синдром**
Нарушения на очите		очна невропатия*, замъглено зрение *	нарушения в зрителното поле*	очен неврит*, загуба на зрение*, промени в зрителната острота*, промени • в цветното зрение*
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус		
Сърдечни нарушения		аритмия (тахикардия)		
Съдови	хипертония	преходни исхемични		

нарушения		атаки, флебит, тромбофлебит		
Стомашно-интестинални нарушения	диария, гадене, повръщане, локализирана или обща коремна болка, запек, диспепсия	панкреатит, гастрит, подуване на корема, сухота в устата, глосит, редки изпражнения, стоматит, обезцветяване или нарушение на езика	повърхностно обезцветяване на зъбите, черен космат език	
Хепато-билиарни нарушения	промени в чернодроб-ните функцио-нални тестове, повишени АСАТ, АЛАТили алкална фосфатаза	повишен общ билирубин		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	пруритус, обрив	ангиоедем, уртикария, дерматит, булозен дерматит, диафореза	токсична епидермална некролиза[#], синдром на Stevens-Johnson[#], свръхчув-ствителност, васкулит	алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			рабдомиолиза*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	повишени стойности на BUN	бъбречна недостатъчност, повишен креатинин, полиурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		вулвовагинално нарушение		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	треска, локализирана болка	втрисане, умора, болка на мястото на инжектиране, повишена жажда		
Изследвания	<u>Химични показатели</u> повишен LDH, креатинин киназа, липаза,	<u>Химични показатели</u> повишен натрий или калций, понижена глюкоза след нахранване,		

	амилаза или глюкоза след хранене, понижен общ белтък, албумин, натрий или калций, повишени или понижени калий или бикарбонати, <u>Хематология</u> повишен брой на неутрофили или еозинофили, понижен хемоглобин, хематокрит или брой на червени кръвни клетки, повишен или понижен брой на тробмоцитите или белите кръвни клетки	повишени или понижени хлориди, <u>Хематологични показатели</u> повишен брой ретикулоцити, понижен брой неутрофили		

* вж. точка 4.4.
** вж. точка 4.3 и 4.5
# Честота на НЛР, оценена с помощта на „Правилото на 3“
† Вж. по-долу

Следните нежелани реакции към линезолид са оценени като сериозни в редки случаи: локализирана абдоминална болка, преходни исхемични атаки и хипертония.

†В контролирани клинични изпитвания, в които линезолид е прилаган до 28 дни, по-малко от 2,0% от пациентите са съобщили за анемия. В една програма за палиативна употреба за пациенти с животозастрашаващи инфекции и подлежащи съпътстващи заболявания процентът на пациентите, които са развили анемия, докато са получавали линезолид за <28 дни, е 2,5% (33/1326) в сравнение с 12,3% (53/430) при лечение >28 дни. Съотношението на случаите, съобщаващи лекар< сериозна анемия и изискващи кръвопреливане, е 9% (3/33) при пациенти, лекувани (8/53) при лекуваните >28 дни.

<u>Педиатрична популация</u>
Данните за безопасност от клиничните проучвания, включващи повече от 500 педиатрични пациенти (от новородени до 17-годишни) не показват разлики в профила на безопасност на линезолид при педиатрични пациенти и при възрастни.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции</u>
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата,
ул. „Дамян Груев" № 8,

1303 София,
тел. +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот.

Не са отбелязани случаи на предозиране. Въпреки това информацията по-долу може да се окаже полезна.

Препоръчва се поддържащо лечение едновременно с поддържане на гломерулна филтрация. Приблизително 30% от дозата на линезолид се отстранява за 3 часова хемодиализа, но няма данни за отстраняване на линезолид чрез перитонеална диализа или хемоперфузия. Двата основни метаболита на линезолид също се отстраняват до известна степен чрез хемодиализа.

Симптомите на токсичност при плъхове след прилагане на дози от 3 000 mg/kg дневно линезолид са с намалена активност и атаксия, докато при кучета, третирани с 2 000 mg/kg дневно, се наблюдават повръщане и тремор.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антибактериални средства, АТС код: J01XX08.

Механизъм на действие
Линезолид е синтетичен антибактериален продукт, който принадлежи към нов клас антимикробни средства - оксазолидинони. Той има in vitro активност спрямо аеробни Грам-положителни бактерии и анаеробни микроорганизми. Линезолид селективно инхибира бактериалния протеинов синтез чрез уникален механизъм на действие. По-специално, той се свързва с място в бактериалната рибозома (23S на 50S субединицата) и възпрепятства образуването на функционален 70S инициаторен комплекс, който е основен компонент в процеса на транслация
In vitro постантибиотичният ефект (ПАЕ) на линезолид за Staphylococcus aureus е приблизително 2 часа. При животински модели е определен in vivo ПАЕ от 3,6 и 3,9 часа съответно за Staphylococcus aureus и Streptococcus pneumoniae. При изследвания с животни ключовият фармакодинамичен параметър за ефикасност е бил времето, за което плазменото ниво на линезолид надвишава минималната инхибираща концентрация (МИК) за инфекциозния патоген.

Гранични стойности
Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК), установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за стафилококи и ентерококи са Чувствителен <4 mg/l и Резистентен >4 mg/l. За стрептококи (включително *S. pneumoniae*) граничните стойнсти са Чувствителен < 2 mg/l и Резистентен >4 mg/l.
Несвързаните с щамовете гранични стойности на МИК са Чувствителен <2 mg/l и Резистентен >4 mg/l. Несвързаните с щамовете гранични стойности са определени *основно на базата на данните на ФК/ФД* и са независими от разпределенията на специфичните щамове. Те трябва да се използват само за микроорганизми, за които няма специфична гранична стойност и не трябва да се използват за онези микроорганизнип при които не се препоръчва изпитване за чувствителност.

Чувствителност

Разпространението на резистентност може да варира в различни географски райони и във времето за отделни щамове и е желателно да се вземат предвид локални данни за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертно мнение, когато честотата на резистентност е такава, че ползата от продукта при някои видове инфекции е под въпрос.

Категория
Чувствителни микроорганизми **Грам-положителни аероби:** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus** Коагулаза негативни стафилококи *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Група C стрептококи Група G страптококи **Грам-положителни анаероби:** *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus anaerobius* *Peptostreptococcus* species
Разистентни микроорганизми *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria* щамове *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas* щамове

* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителни изолати при одобрените клинични показания.
Въпреки, че линезолид показва известна in vitro активност срещу *Legionella, Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae*, няма достатъчно данни за да се докаже клинична ефикасност.

Резистентност
Кръстосана резистентност
Механизмът на действие на линезолид се различава от този на другите класове антибиотици. In vitro проучванията с клинични изолати (вкл. метицилин- резистентни стафилококи, ванкомицин-резистентни ентерококи и пеницилин- и еритромицин—резистентни стрептококи) показват, че линезолид обикновено е активен срещу организми, които са резистентни към един или повече от другите класове антимикробни продукти.
Резистентността към линезолид е свързана с точкови мутации на 23S rRNA.
Както е установено с други антибиотици, когато са прилагани при пациенти с трудни за лечение инфекции и/или за продължителни периоди от време, с линезолид са наблюдава нововъзникващи понижения в чувствителността. Има съобщения за резистентност към линезолид към ентерококи, Staphylococcus aureus и коагулаза-отрицателни стафилококи. Това обикновено е било свързано с продължителни курсове на лечение и с наличието на протезни импланти или недренирани абцеси.
Когато резистентни към антибиотик микроорганизми са установени в болничното заведение, от особена важност е да се предприемат мерки за контрол на инфекцията.

Информация от клинични изпитвания
Проучвания при педиатричната популация:

Ефикасността на линезолид (10 mg/kg q8h) е сравнена в отворено проучване с тази на ванкомицин (10-15 g/kg q6-24h) при лечение на инфекции, дължащи се на подозирани или

установени резистентни Грам-положителни патогени (включително нозокомиална пневмония, усложнени инфекции на кожата и кожната структура, свързана с катетър бактеремия, бактеремия от неизвестен източник и други инфекции) при деца на възраст от новородени до 11 години. Клиничните честоти на излекуване в популацията, подходяща за клинична оценка, са 89,3% (134/150) и 84,5% (60/71) съответно за линезолид и ванкомицин (95% ДИ: -4,9 ; 14,6).

5.2 Фармакокинетични свойства

Линезолид съдържа главно (s)-линезолид, който е биологично активен и се метаболизира до неактивни производни.

Абсорбция
Линезолид се абсорбира бързо и до голяма степен след перорален прием. Максималните плазмени концентрации се достигат до 2 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на линезолид (след перорално или интравенозно приложение при кръстосано проучване) е пълна (приблизително 100%). Абсорбцията не се влияе значимо от прием на храна като абсорбция на пероралната суспензия е подобна на тази, постигната с филмираните таблетки. Плазмените Cmax и Cmin на линезолид (средна и [SD]) в стационарно състояние след интравенозно приложение на 600 mg два пъти дневно са определени съответно на 15,1 [2,5] mg/1 и 3,68 [2,68] mg/L

В друго проучване след перорален прием на 600 mg два пъти дневно до достигане на стационарно състояние Cmax и Cmin са определени съответно на 21,2 [5,8] mg/1 и 6,15 [2,94] mg/1. Стационарно състояние се достига до втория ден на приема.

Разпределение
Обемът на разпределение в стационарно състояние достига средно около 40-50 литра при здрави възрастни индивиди и се приближава до обема на общото водно съдържание в организма. Свързването с плазмените протеини е около 31 % и не зависи от концентрацията. Концентрациите след многократен прием на линезолид са определяни в различни течности, взети от ограничен брой индивиди при проучвания с доброволци. Съотношението на линезолид в слюнката и в потта спрямо плазмата е съответно 1,2:1,0 и 0,55:1,0. Съотношението за покриващата епитела течност и алвеоларните клетки в белите дробове е съответно 4,5:1,0 и 0,15:1,0, измерено при Cmax в стационарно състояние. В малко проучване при лица с вентрикулно-перитонеални шънтове и невъзпалени менинги съотношението на линезолид в гръбначно-мозъчната течност спрямо плазмата при Cmax е 0.7:1.0 след многократен прием на линезолид.

Биотрансформация
Линезолид се метаболизира основно чрез окисление на морфолиновия пръстен, което води главно до образуване на две неактивни производни на карбоксиловата киселина с отворен пръстен: амино-етоксиацетилово-киселинен метаболит (PNU-142300) и хидроксиетил-глицинов (PNU-142586). Хидроксиетил-глициновият метаболит (PNU-142586) е преобладаващия метаболит при човека и се смята, че се образува чрез неензимен процес. Метаболитът на аминоетоксиацетната киселина (PNU-142300) е в по-малко количество. Описани са и други, по-незначителни, неактивни метаболити.

Елиминиране
При пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност, линезолид се екскретира предимно в стационарно състояние чрез урината като PNU-142586 (40%), непроменено лекарство (30%) и PNU-142300 (10%). Практически не се открива непроменено лекарство в изпражненията, докато приблизително 6% и 3% от всяка доза се откриват съответно като PNU-142586 и PNU-142300, респективно. Елиминационният полуживот на линезолид е средно около 5-7 часа.
Небъбречният клирънс възлиза на приблизително 65% от общия клирънс на линезолид. Наблюдава се малка степен на нелинейност в клирънса при увеличаване на дозите на

линезолид. Това изглежда се дължи на по-нисък бъбречен и небъбречен клирънс при по-високи концентрации на линезолид. Въпреки това разликата в клирънса е малка и не рефлектира върху действителния полуживот на елиминиране.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност: След еднократни дози от 600 mg има 7-8-кратно увеличение в експозицията на двата основни метаболита на линезолид в плазмата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клиърънс <30 ml/min). Въпреки това не се наблюдава увеличение на AUC на непроменетото лекарство. Въпреки, че има известно отстраняване на основните метаболити на линезолид чрез хемодиализа, плазмените нива на метаболитите след еднократни дози от 600 mg се запазват значително по-високи след диализа в сравнение с тези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или с лека до умерена бъбречна недостатъчност.

При 24 пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, 21 от които на редовна хемодиализа, пиковите плазмени концентрации на двата основни метаболита след няколкодневен прием са около 10 пъти по-високи от тези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на линезолид не са засегнати.

Клиничната значимост на тези наблюдения не е установена, тъй като понастоящем са налице само ограничени данни за безопасността (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност: Ограничени данни сочат, че фармакокинетиката на линезолид, PNU-142300 и PNU-142586 не се променя при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh клас А или В). Не е правена оценка на фармакокинетиката на линезолид при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh клас С). Въпреки това не се очаква нарушенията в чернодробната функция да повлияят значимо метаболизма на линезолид, тъй като той се метаболизира чрез неензимен процес (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (<18 години): Няма достатъчно данни за безопасността и ефикасността на линезолид при деца и юноши (<18 години) и затова приложението на линезолид в тази възрастова група не е препоръчително (виж точка 4.2). Необходими са допълнителни проучвания, за да се установят препоръки за безопасна и ефективна дозировка. Проучванията върху фармакокинетиката показват, че след еднократен и многократен прием при деца (1 седмица до 12 години) клирънсът на линезолид (на базата на kg телесно тегло) е по-висок при педиатричните пациенти, отколкото при възрастни, но намалява с увеличаване на възрастта.

При деца на възраст от 1 седмица до 12 години приложението на 10 mg/kg на всеки 8 часа дневно показва експозиция, подобна на тази, която се постига с 600 mg два пъти дневно при възрастни.

При новородени на възраст до 1 седмица системният клирънс на линезолид (на базата на kg телесно тегло) се повишава бързо през първата седмица от живота. Затова новородените, получаващи 10 mg/kg на всеки 8 часа дневно, ще имат най-висока системна експозиция на първия ден_от раждането. Въпреки това не се очаква прекомерна кумулация при тази схема на първата седмица от живота, тъй като клирънсът се повишава бързо през този период.

При юноши (12 до 17 години) фармакокинетиката на линезолид е сходна с тази при възрастнислед прием на доза от 600 mg. Затова юношите, приемащи 600 mg на всеки 12 часа дневно, ще имат същата експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, приемащи същата дозировка.

При педиатрични пациенти с вентрикулоперитонеален шънт, на които бяха приложени линезолид 10mg/kg на 12 часа или на 8 часа, променливи концентрации на линезолид в

цереброспиналната течност (CSF) са наблюдавани било след еднократно или многократно приложение на линезолид. Не са били постигнати постоянни терапевтични концентрации или поддържани в CSF. Ето защо, не се препоръчва употребата на линезолид за емпирично лечение на педиатрични пациенти с инфекции на централната нервна система.

Пациенти в старческа възраст: Фармакокинетиката на линезолид не се променя значително при пациенти в старческа възраст на 65 и по-възрастни.

Жени: Жените имат малко по-малък обем на разпределение от мъжете и средният клирънс се намалява с около 20% при коригиране спрямо телесната маса. Плазмените концентрации са по-високи при жените и това може частично да се отдаде на разликите в телесното тегло. Тъй като, обаче, средният полуживот на линезолид не се различава значително при жени и мъже, не се очаква плазмените концентрации при жените да се повишат значимо над тези с доказана поносимост и, следователно, не е необходима корекция на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Линезолид намалява фертилитета и репродуктивната способност при мъжки плъхове при нива на експозиция, приблизително равни на тези при хора. При полово зрели животни тези ефекти са обратими. Въпреки това при млади животни, третирани с линезолид през почти целият период на полово съзряване, тези ефекти не са изчезнали. Отбелязани са абнормна морфология на сперматозоидите в тестисите на зрели мъжки плъхове и хипертрофия и хиперплазия на епителни клетки в надсеменника. Линезолид вероятно повлиява съзряването на сперматозоидите при плъховете. Добавянето на тестостерон не повлиява медиираните от линезолид ефекти върху фертилитета. Хипертрофия на надсеменника не е наблюдавана при кучета, третирани в продължение на един месец, въпреки че промените в теглото на простатата, тестисите и надсеменника са били видими.

Проучванията за репродуктивна токсичност при мишки и плъхове не дават доказателства за тератогенен ефект при нива на експозиция съответно 4 пъти по-високи или равни на тези при хора. Същите концентрации на линезолид са показали токсичност върху майката при мишки и са свързани с повишена ембрионална смъртност, включително загуба на цялото поколение, намаляване на телесната маса на плода и изостряне на нормалната генетична предиспозиция към стернални промени в поколението на мишките. При плъхове се отбелязва слаба токсичност при майката при по-ниски клинични експозиции. Забелязва се лека фетална токсичност, изразена като намалено тегло на плода, понижена осификация на гръдната кост, намалена вероятност за оцеляване на малките и леко закъснение в съзряването. При чифтосване същите тези малки показват обратимо дозо-зависимо увеличение на пре-имплантационната загуба със съответно намаляване на фертилитета. При зайци намалено телесно тегло на плода е установено само при наличие на токсичност при майката (клинични симптоми, намалено покачване на телесно тегло и консумация на храна) при ниски нива на експозиция 0,06 пъти в сравнение с предвидената експозиция при човека, на база на AUC. Известно е, че видът е чувствителен към ефектите на антибиотици.

Линезолид и неговите метаболити се екскретират в млякото на кърмещи плъхове и наблюдаваните концентрации са по-високи от тези в майчината плазма.
Линезолид предизвиква обратима миелосупресия при плъхове и кучета.

При плъхове, на които е приложен перорално линезолид за 6 месеца, се наблюдава необратима, минимална до умерена аксонна дегенерация на седалищните нерви при 80 mg/kg дневно; минимална дегенерация на седалищния нерв е наблюдаван също при 1 мъжки екземпляр при това ниво на дозиране при 3-месечна междинна некропсия. Проведена е чувствителна морфологична оценка на перфузията на фиксираните тъкани за изследване за доказателства за дегенерация на оптичния нерв. Установена е минимална до умерена дегенерация на оптичния нерв при 2 от 3 мъжки екземпляри след 6 месечна дозировка, но пряката връзка с лекарството е несигурна поради острата на находката и нейното асиметрично разпределение. Наблюдаваната

дегенерация микроскопски е била сравнима със спонтанната едностранна дегенерация на очния нерв съобщавана при стареещи плъхове и може да е обостряне на обичайно изменение.

Предклиничните данни, базирани на общоприетите методи за изследване на токсичност при многократно приложение и генотоксичност, не показват особен риск за хора, освен тези, посочени в други точки на тази кратка характеристика на продукта. Проучвания за карциногенност/онкогенност не са провеждани поради краткия период на прилагане и липсата на генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Натриев нишестен гликолат (тип A)
Хидроксипропил целулоза (тип EF)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза 3 mPas
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 6 000
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (PVC/PVDC//Алуминий): 10, 20, 30 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материли от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изискавания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20150383

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

Дата на първо разрешаване на употреба: 13.11.2015
Дата на последно подновяване: 13.05.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

15 Май 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.