

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

|                                                |            |
|------------------------------------------------|------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |            |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |            |
| Към Рег. №                                     | 20150407   |
| Разрешение №                                   | 06-11-2024 |
| BG/MA/MP -                                     | 67017      |
| Одобрение №                                    |            |

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛИНЕСТАД 2 mg/ml инфузионен разтвор  
LINESTAD 2 mg/ml solution for Infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 2 mg линезолид (linezolid).

Всеки инфузионен сак от 300 ml инфузионен разтвор съдържа 600 mg линезолид (linezolid).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки 300 ml съдържат също 13,7 g глюкоза и 114 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Изотоничен, бистър, безцветен до светло-жълтеникав разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Нозокомиална пневмония

Пневмония, придобита в обществото

Линестад е показан 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 Линестад е подходящ за дадено лечение е необходимо да се вземат предвид резултатите от микробиологичните тестове или данните за преваляваща резистентност към антибактериални агенти сред Грам-положителни бактерии (вж 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 (вж. точка 4.4)

Линестад е показан 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 само при пациенти с усложнени кожни и мекотъканни инфекции с известна или възможна съпътстваща инфекция с Грам-отрицателни организми, ако няма налични алтернативни терапевтични възможности (вж. точка 4.4). При тези обстоятелства трябва да се започне едновременно лечение срещу Грам-отрицателните микроорганизми. Лечението с линезолид трябва да започне в болнична обстановка и след консултация със съответен специалист по микробиология и инфекциозни болести.



Трябва да се имат предвид специалните препоръки за подходяща употреба на антибалтернални продукти.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

**Препоръчителна дозировка и продължителност на лечението при възрастни:**

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

Следващите 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 (вж. точка 4.4).

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

Препоръчителната доза и за инфузионен разтвор, и за таблетки линезолид е една и съща:

| Инфекции                                     | Доза                   | Продължителност на 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 |                              |

### Деца:

Няма достатъчно данни за безопасността и ефикасността на линезолид при деца и юноши (< 18 години), за да се препоръча дозировка (вж. точка 5.1 и 5.2). Поради това не се препоръчва употребата на линезолид при тази възрастова група, докато не са налични допълнителни данни.

### Старческа възраст:

Не се налага корекция на дозата.

### Бъбречно увреждане

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

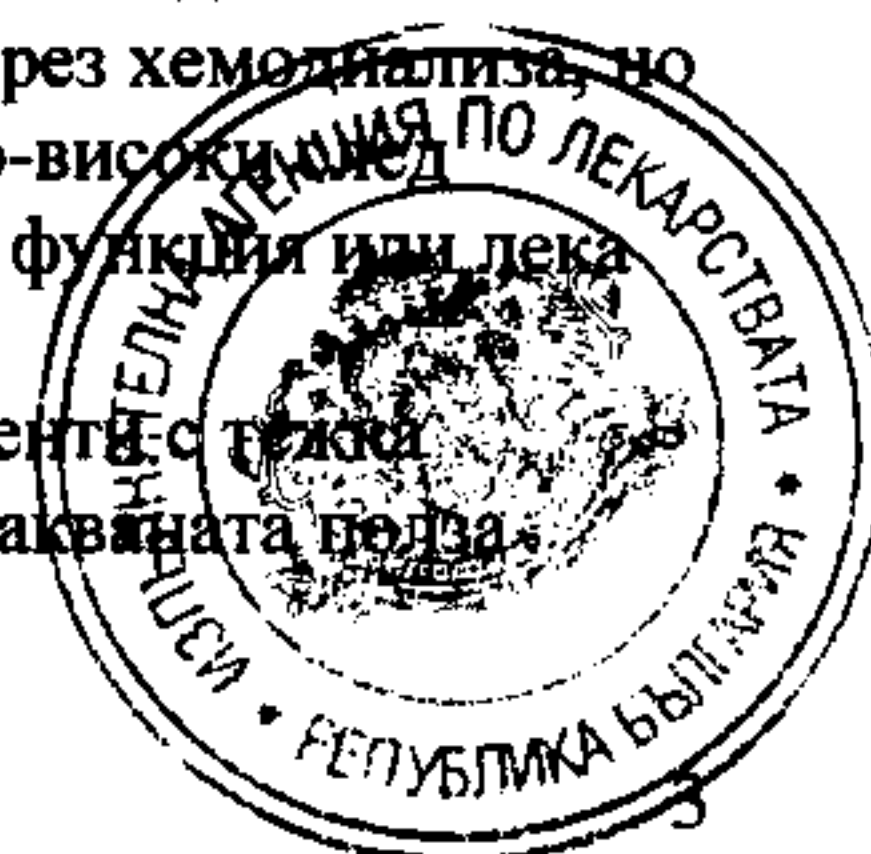
### Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min):

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 бъбречна недостатъчност, линезолид трябва да се използва внимателно при тези пациенти и само когато очакваната полза превишава теоретичния риск.

При пациенти на диализа линезолид трябва да се прилага след процедурата, тъй като приблизително 30% от приложената доза линезолид се отстранява за 3 часа хемодиализа.

Основните метаболити на линезолид се отстраняват до определена степен чрез хемодиализа, но въпреки това концентрациите на тези метаболити се запазват значително по-високи, отколкото онези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност.

Поради това 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 приложението на линезолид при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD) или алтернативно лечение на бъбречна недостатъчност (различно от хемодиализа).

#### **Чернодробно увреждане**

Не се налага корекция на дозата. Въпреки това има ограничени клинични данни и се препоръчва при такива пациенти да бъде използван линезолид, само когато очакваната полза превишава теоретичния риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### **Начин на приложение:**

Препоръчителната доза линезолид трябва да се прилага интравенозно или перорално два пъти дневно.

#### **Път на въвеждане:**

Интравенозно приложение.

Инфузионният разтвор трябва да се въвежда за период от 30 до 120 минути.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към линезолид или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1).

Линезолид не трябва да се използва при пациенти, приемащи лекарство, което инхибира моноаминооксидазите А или В (напр. фенелзин, изокарбоксазид, селегилин, моклобемид), или до две седмици след прилагане 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:

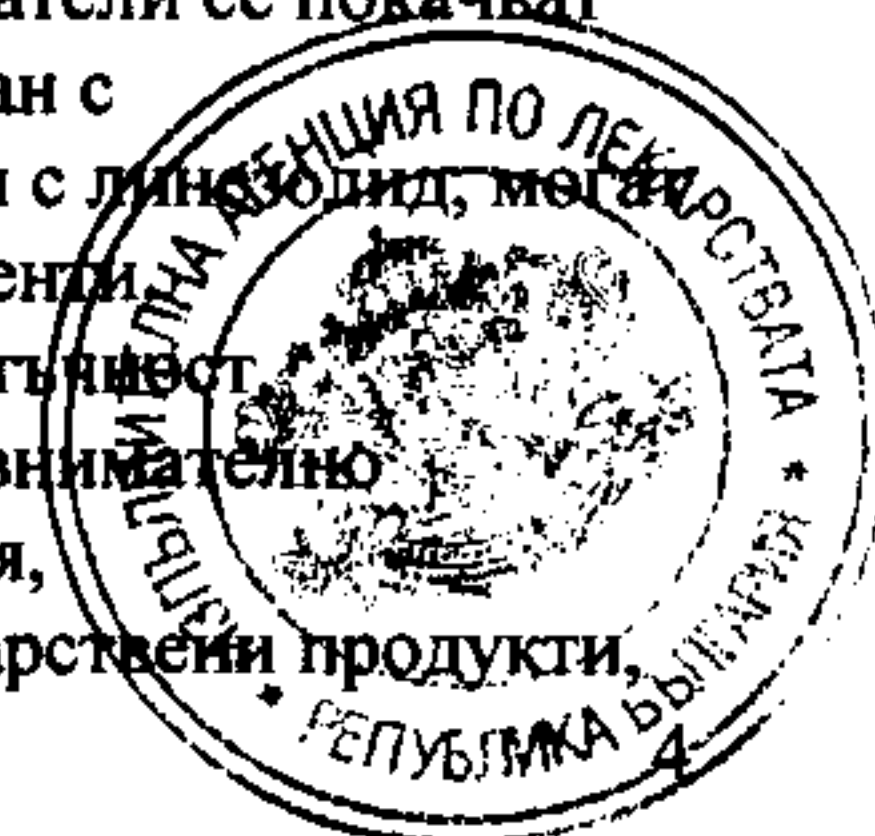
- Пациенти с неконтролирана хипертония, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполарна депресия, шизоафективни разстройства, остри състояния на объркване.
- Пациенти, приемащи кое да е от следните лекарства: инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.4), трициклични антидепресанти, серотонин 5-HT<sub>1</sub> 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 (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Миелосупресия**

При пациенти, приемащи линезолид, се съобщава за миелосупресия (включително анемия, левкопения, панцитопения и тромбоцитопения). В случаите, при които резултатът е известен, при прекратяване на приема на линезолид засегнатите хематологични показатели се покачват до стойностите от преди лечението. Рискът от тези ефекти изглежда е свързан с продължителността на лечението. Пациентите в старческа възраст, лекувани с линезолид, могат да бъдат с повишен риск от кръвни дисбаланси, в сравнение с по-млади пациенти. Тромбоцитопения може да настъпи при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, независимо дали са на диализа или не. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на броя на кръвните клетки при пациенти с анамнеза за анемия, гранулоцитопения или тромбоцитопения; които приемат едновременно лекарствени продукти,



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, подложени са на лечение над 10-14 дни. При тези пациенти линезолид 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 проучванията с милосърдна цел, е наблюдавана по-висока честота на тежка анемия при пациентите, приемащи линезолид по-дълго от максимално препоръчваната продължителност от 28 дни. При тези пациенти по-често се налага кръвопреливане. В пост-маркетинговия период се съобщава също за случаи на анемия, налагаща кръвопреливане, като повече случаи се наблюдават при пациенти, подложени на лечение с 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 анемията.

#### 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. Смъртността е сходна при пациенти с инфекции, причинени изцяло от Грам-положителни микроорганизми (коефициент на риск 0,96; 95% доверителен интервал: 0,58-1,59), но е значително по-висока ( $p=0.0162$ ) при групата, лекувана с линезолид, при която има друг патоген или не е наблюдаван патоген в началото (коефициент на риск 2,48; 95% доверителен интервал: 1,38-4,46).

Основният дисбаланс е наблюдаван по време на лечението и в рамките на 7 дни след прекратяване на приема на проучваното лекарство. Повечето пациенти от групата, получавала линезолид, са придобили Грам-отрицателни патогени по време на проучването и са починали от инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени и полимикробни инфекции.

По тази причина, при усложнени кожни и мекотъканни инфекции, линезолид трябва да се прилага само при пациенти с установена или възможна ко-инфекция с Грам-отрицателни микроорганизми, ако няма алтернативни възможности за лечение (вж. точка 4.1). При тези обстоятелства трябва да бъде започнато едновременно лечение срещу Грам-отрицателни микроорганизми.

#### Антибиотично-свързана диария и колит

При почти всички антибактериални продукти, включително линезолид, се съобщава за псевдомембранозен колит. Ето защо е необходимо да се има предвид тази диагноза при пациенти с диария след лечение с антибактериален продукт. В случаи на подозиран или доказан антибиотично-свързан колит, може да се наложи спиране на лечението. Необходимо е предприемането на подходящи мерки за овладяване на състоянието.



При използването на почти всички антибактериални продукти, включително линезолид, се съобщава за антибиотично-свързана диария и антибиотично-свързан колит, включително псевдомембранозен колит и *Clostridium difficile*-свързана диария, които могат да варират от лека диария до фатален колит. Затова е необходимо да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развият сериозна и тежка диария по време или след употребата на линезолид. В случай на подозирана или доказана антибиотично свързана диария или антибиотично-свързан колит, трябва да се прекрати лечението с антибактериални продукти, включително линезолид, и незабавно да бъдат предприети терапевтични мерки. В този случай са противопоказани лекарствата, инхибиращи перисталтиката.

#### Лактатна ацидоза

При употребата на линезолид се съобщава за лактатна ацидоза. Пациенти, които развиват признаци и симптоми на метаболитна ацидоза, включително повтарящо се гадене или повръщане, абдоминална болка, ниски стойности на бикарбонатите или хипервентиляция докато приемат линезолид/трябва незабавно да бъдат прегледани от лекар. Ако настъпи лактатна ацидоза, ползите от лечението с линезолид трябва да бъдат преценени спрямо потенциалните рискове.

#### Митохондриална дисфункция

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 едновременното прилагане на линезолид и серотонинергични продукти, включително антидепресанти, като напр. селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI). По тази причина едновременното прилагане на линезолид и серотонинергични продукти е противопоказано (вж. точка 4.3), освен в случаите когато едновременното прилагане на линезолид и серотонинергични продукти е наложително. В тези случаи пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци и симптоми на серотонинов синдром, като когнитивна дисфункция, хиперпирексия, хиперрефлексия и загуба на координация. Ако се появят признаци и симптоми, лекарят трябва да обмисли прекратяване на приема на един от двата или и на двата продукта. Ако се прекрати приемът на серотонинергичния продукт, могат да се наблюдават симптоми на отнемане.

#### Рабдомиолиза

При употреба на линезолид се съобщава за рабдомиолиза. Линезолид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Ако се наблюдават признаци или белези на рабдомиолиза, линезолид трябва да се прекрати и да се започне подходяща терапия.

#### Хипонатриемия и SIADH

Хипонатриемия и/или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с линезолид. 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 Линестад, се съобщава за периферна невропатия, както и 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 препоръчаните 28 дни.

Всички пациенти трябва да бъдат съветвани да съобщават за симптоми на зрително увреждане, като напр. промяна в остротата на зрението, промяна в цветното зрение, замъглено зрение или нарушения в зрителното поле. В тези случаи е необходима бърза оценка и при нужда - консултация с офталмолог. Ако някои пациенти приемат Линестад по-дълго от препоръчаните 28 дни, зрителната им функция трябва да се проследява внимателно.

При поява на периферна или очна невропатия следва да се преценят потенциалните рискове преди продължаване на лечението със Линестад.

При пациенти, които приемат или наскоро са приемали лекарства срещу микобактерии за лечение на туберкулоза, може да съществува повишен риск от поява на невропатии.

#### Гърчове

Съобщава се за поява на гърчове при пациенти, лекувани със Линестад. При повечето случаи се съобщава за анамнеза за гърчове или наличие на рискови фактори за почва на гърчове.

#### Моноаминооксидазни инхибитори

Линезолид е обратим, неселективен моноаминооксидазен (MAO) инхибитор. Но при дози, използвани за антибактериална терапия, не се предизвиква антидепресивен ефект. Има много ограничени данни от проучванията за лекарствените взаимодействия и безопасността на линезолид при прилагане при пациенти в подобни състояния и/или на съпътстващо лечение, които бъдат изложени на риск в резултат на MAO инхибиране. Поради това не се препоръчва линезолид в тези случаи, освен ако не е възможно непрекъснато наблюдение на лекувания пациент (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Употреба с храни, богати на тирамин

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не консумират големи количества храна, богата на тирамин (вж. точка 4.5).

#### Суперинфекция

Ефектът на лечението с линезолид върху нормалната флора не е оценявано 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 суперинфекция по време на лечението.

#### Специални популации

Линезолид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и само когато очакваните ползи от лечението надвишават теоретичния риск (вж. точки 4.2 и 5.2).

Прилагането на линезолид при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност се препоръчва само, когато очакваните ползи надвишават теоретичния риск (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Нарушения на фертилитета

Линезолид обратимо понижава фертилитета и индуцира абнормна морфология на сперматозоидите при възрастни мъжки плъхове при нива на експозиция, приблизително равни на тези, очаквани при хора; възможните ефекти на линезолид върху репродуктивната система на мъже не са установени (вж. точка 5.3).



### Клинични изпитвания

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

Контролираните клинични изпитвания не включват пациенти с лезии от диабетно стъпало, декубитуси или исхемични лезии, тежки изгаряния или гангрена. По тази причина опитът от прилагането на линезолид при лечението на тези състояния е ограничен.

### Помощни вещества

#### Глюкоза

Всеки ml от разтвора съдържа също 45,7 mg (4,57 g/100 ml или 13,7 g /300 ml) глюкоза. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет или други състояния, свързани с нарушен глюкозен толеранс.

#### Натрий

Всеки ml от разтвора съдържа също и 0,38 mg (38 mg/100 ml или 114 mg /300 ml) натрий, еквивалентно на 0,02% от максималния препоръчителен дневен прием (ПДП) от 2 g натрий за възрастен, определен от СЗО. Количеството натрий трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Линестад инфузионен разтвор може допълнително да се приготви за приложение с разтвори, съдържащи натрий (вижте точки 4.2, 6.2 и 6.6) и това трябва да се има предвид във връзка с общия натрий от всички източници, който ще бъде приложен на пациента.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие** **Моноаминоксидазни инхибитори**

Линезолид е обратим, неселективен моноаминоксидазен инхибитор (МАОИ). 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 когато е възможно стриктно наблюдение и контролиране на пациента (вж. точки 4.3 и 4.4).

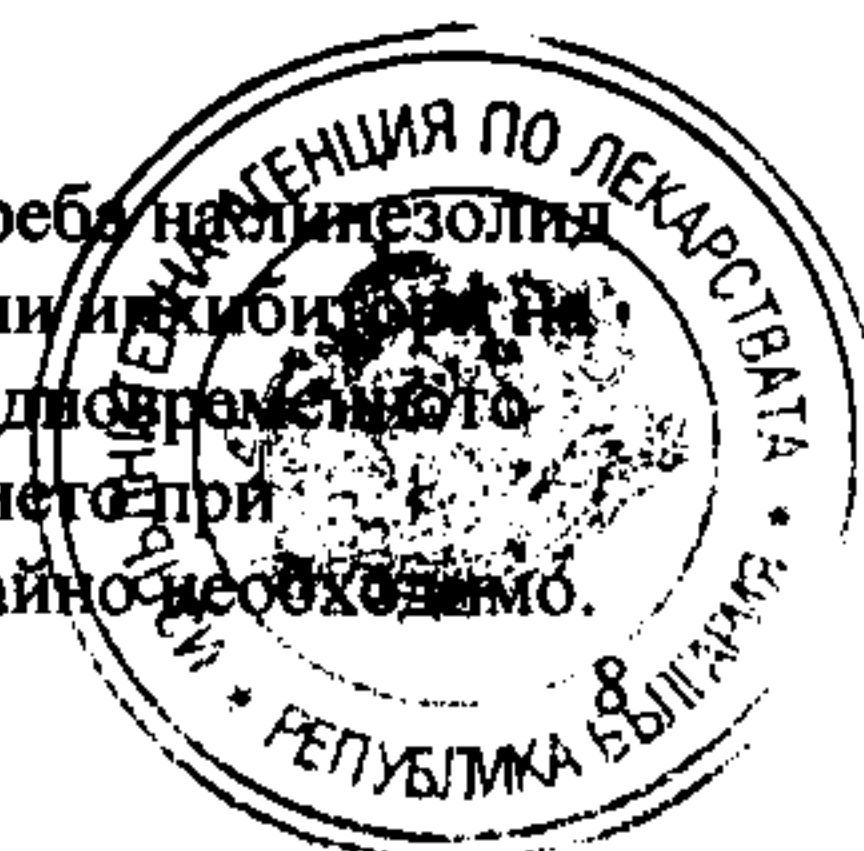
### **Потенциални взаимодействия, водещи до повишаване на кръвното налягане**

При нормотензивни здрави доброволци линезолид потенцира повишаването на кръвното налягане, предизвикано от псевдоефедрин и фенилпропаноламин хидрохлорид. Едновременното прилагане на линезолид с псевдоефедрин или фенилпропаноламин предизвиква средно повишаване на кръвното налягане от порядъка на 30-40 mmHg, сравнено с 11-15 mmHg нарастване при приемане на линезолид, 14-18 mm Hg при самостоятелно приемане на псевдоефедрин или фенилпропаноламин и 8-11 mmHg при плацебо. Подобни проучвания не са провеждани при хипертензивни пациенти. Препоръчва се дозите на лекарства с вазопресивно действие, вкл. допаминергични продукти, да се титрират внимателно до постигане на желанния резултат, когато се прилагат едновременно с линезолид.

### **Потенциални серотонинергични взаимодействия**

Потенциалното лекарствено взаимодействие с декстрометорфан е изследвано при здрави доброволци. Прилаган е декстрометорфан (две дози от по 20 mg с интервал 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. Пост-маркетингов 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.

Случаи на серотонинов синдром са съобщавани по време на клиничната употреба на линезолид със серотонинергични продукти, включително антидепресанти като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) и опиоиди. По тази причина, макар че едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3), в точка 4.4 е описано поведението при пациенти, за които лечението с линезолид и серотонинергични продукти е крайно необходимо.



#### Употреба с храни, богати на тирамин

Не е наблюдаван съществен пресорен ефект върху кръвното налягане при лица, приемащи едновременно линезолид и по-малко от 100 g 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 ферментирани 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. Поради тази причина не се очакват CYP450-индуцирани лекарствени взаимодействия с линезолид.

#### Рифампицин

Ефектът на рифампицин върху фармакокинетиката на линезолид е проучена при 16 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 C<sub>max</sub> и AUC на линезолид средно с 21% [90% ДИ, 15,27] и 32% [90% ДИ, 27,37], съответно. Механизмът на това взаимодействие и клиничното му значение не са установени.

#### Варфарин

При включване на варфарин по време на равновесно състояние при терапия с линезолид е наблюдавано 10% намаляване на средната максимална INR при едновременно приемане, като намаляването на AUC INR е с 5%. Няма достатъчно налични данни при пациенти, приемащи варфарин и линезолид, за да се оцени клиничната значимост, ако има такава.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за използването на линезолид при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Съществува потенциален риск при хора. Линезолид не трябва да се използва по време на бременност, освен ако очакваната полза надвишава теоретичния риск.

#### Кърмене

Изследванията при животни предполагат, че линезолид и неговите метаболити могат да преминават в майчиното мляко и, съответно, кърменето трябва да бъде преустановено преди и по време на приложението.

#### Фертилитет

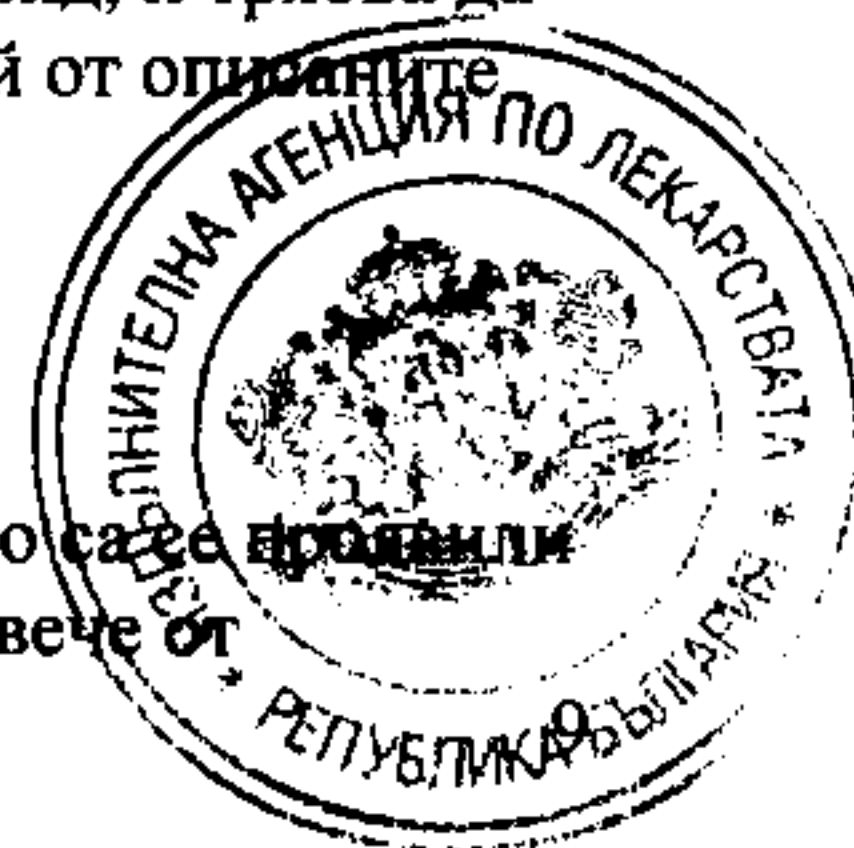
Линезолид обратимо понижава фертилитета и индуцира абнормна морфолгия на спермата при възрастни мъжки плъхове при нива на експозиция, приблизително равни на тези, очаквани при хора; възможните ефекти на линезолид върху репродуктивната система на мъжете не са установени (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от световъртеж или поява на симптоми на зрително нарушение (вж. 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, които са се наблюдавали с честоти  $\geq 0,1\%$  или считани за тежки в клинични проучвания, проведени с повече от



6000 възрастни пациенти, които са приемали препоръчителните дози линезолид за период до 28 дни. Най-често съобщавани са диария (8,9%), гадене (6,9%), повръщане (4,3%) и главоболие (4,2%).

Най-често съобщавани, свързани с лекарството нежелани лекарствени реакции, които са довели до спиране на терапията, са главоболие, диария, гадене и повръщане. Около 3% от пациентите са прекратили лечението поради поява на свързано с лекарството нежелано събитие.

В допълнение, нежеланите реакции от пост-маркетинговия период са представени в таблицата. Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с линезолид със следните честоти: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  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 ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )                                 | нечести ( $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ )                                  | редки ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ ) | много редки ( $< 1/10\,000$ ) | с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).                 |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  | Кандидоза, орална кандидоза, вагинална кандидоза, гъбични инфекции | Антибиотично-свързан колит, вкл. псевдо-мембранозен колит*<br><br>вагинит |                                            |                               |                                                                                             |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> | тромбоцитопения*                                                   | Панцитопения*, левкопения*, неутропения, еозинофилия                      | Сидеробластна анемия                       |                               | миелосупресия*                                                                              |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |                                                                    |                                                                           | Анафилаксия                                |                               |                                                                                             |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |                                                                    | Хипонатриемия                                                             | Лактатна ацидоза*                          |                               |                                                                                             |
| <b>Психични нарушения</b>                     |                                                                    | Безсъние                                                                  |                                            |                               |                                                                                             |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          | Главоболие, промени във вкуса (метален вкус), замаяност            | Гърчове*, Периферна невропатия*, хипоестезия, парестезия                  |                                            |                               | Серотонинов синдром**                                                                       |
| <b>Нарушения на очите</b>                     |                                                                    | Очна невропатия*, замъглено зрение*                                       | Нарушения в зрителното поле*               |                               | Очен неврит*, загуба на зрение*, промени в зрителната острота*, промени в цветовото зрение* |
| <b>Нарушения в ухото и</b>                    |                                                                    | Шум в ушите                                                               |                                            |                               |                                                                                             |



|                                                                 |                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                            |  |          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|
| лабиринта                                                       |                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                            |  |          |
| Сърдечни нарушения                                              |                                                                                  | Аритмия (тахикардия)                                                                                            |                                                                                            |  |          |
| Съдови нарушения                                                | Хипертония                                                                       | Преходни исхемични атаки, флебит, тромбофлебит                                                                  |                                                                                            |  |          |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Диария, гадене, повръщане, локализирана или обща коремна болка, запек, диспепсия | Панкреатит, гастрит, сухота в устата, глосит, редки изпражнения, стоматит, обезцветяване или нарушения на езика | Повърхностно обезцветяване на зъбите                                                       |  |          |
| Хепато-билиарни нарушения                                       | Промени в чернодробните функционални тестове АЛАТ, АСАТ или алкална фосфатаза    | Повишен общ билирубин                                                                                           |                                                                                            |  |          |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | пруритус, обрив                                                                  | ангиоедем, уртикария, булозен дерматит, дерматит, диафореза,                                                    | Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън#, свръхчувствителност, васкулит |  | алопеция |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                                                                                  |                                                                                                                 | Рабдомиолиза *                                                                             |  |          |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       | Повишени стойности на урея в кръвта                                              | Бъбречна недостатъчност, полиурия, повишен креатинин                                                            |                                                                                            |  |          |
| Нарушения на репродуктивната система и гърдата                  |                                                                                  | Вулвовагинални нарушения                                                                                        |                                                                                            |  |          |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Треска, локализирана болка                                                       | Втрисане, умора, болка на мястото на инжектиране, повишена жажда,                                               |                                                                                            |  |          |



|                    |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                            |  |  |  |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <b>Изследвания</b> | <u>Биохимични показатели</u><br>Повишен LDH, креатинкиназа, липаза, амилаза или глюкоза след нахранване. Понижен общ белтък, албумин, натрий или калций. Повишен или понижен калий или бикарбонат.        | <u>Биохимични показатели</u><br>Повишен натрий или калций. Понижена глюкоза след нахранване. Повишени или понижени хлориди |  |  |  |
|                    | <u>Хематологични показатели</u><br>Повишен брой неутрофили или еозинофили. Понижен хемоглобин, хематокрит или брой на червените кръвни клетки. Повишен или понижен брой тромбоцити или бели кръвни клетки | <u>Хематологични показатели</u><br>Повишен брой ретикулоцити. Понижен брой неутрофили.                                     |  |  |  |

\*вижте точка 4.4

\*\*вижте точка 4.3 и 4.5

#Честотата на НЛР е изчислена по „Правилото на трите“.

+ вж. по-долу

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

„+“ В контролирани клинични изпитвания, в които линезолид е прилаган до 28 дни, 2% от пациентите са съобщили за анемия. При употреба в програма с милосърдна цел при пациенти с животозастрашаващи инфекции и подлежащи съпътстващи заболявания процентът пациенти, които са развили анемия, докато са получавали линезолид за  $\leq 28$  дни, е 2,5% (33/1326), в сравнение с 12,3% (53/430), когато са лекувани за  $>28$  дни. Съотношението на случаите, съобщаващи лекарствено-свързана тежка анемия и изискващи кръвопреливане, е 9% (3/33) при пациенти, лекувани за  $<28$  дни, и 15% (8/53) при онези, лекувани за  $>28$  дни.

#### Педиатрична популация

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.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот.

Не са съобщавани случаи на предозиране. Въпреки това информацията по-долу може да е полезна:

Препоръчва се поддържащо лечение едновременно с поддържане на гломерулната филтрация. Приблизително 30% от дозата линезолид се отстранява за 3 часа 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/ден линезолид са намалена активност и атаксия, докато при кучета, третирани с доза 2 000 mg/kg/ден, се наблюдава повръщане и тремор.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антибактериални средства  
АТСкод: J01XX08

##### Общи свойства

Линезолид е синтетичен антибактериален продукт, който принадлежи към нов клас антимикробни продукти - 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 (23 S на 50S субединицата) и възпрепятства образуването на функционален 70S инициаторен комплекс, който е основен компонент в процеса на транслация.

*In vitro* постантибиотичния ефект (ПАЕ) на линезолид за *Staphylococcus aureus* е приблизително 2 часа. При животински модели е определен *in vivo* постантибиотичен ефект 3,6 и 3,9 часа, съответно за *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. В проучвания с животни ключовият фармакодинамичен параметър за ефикасност е било времето, за което плазменото ниво на линезолид надвишава минималната инхибираща концентрация (МИК) за инфекциозния патоген.

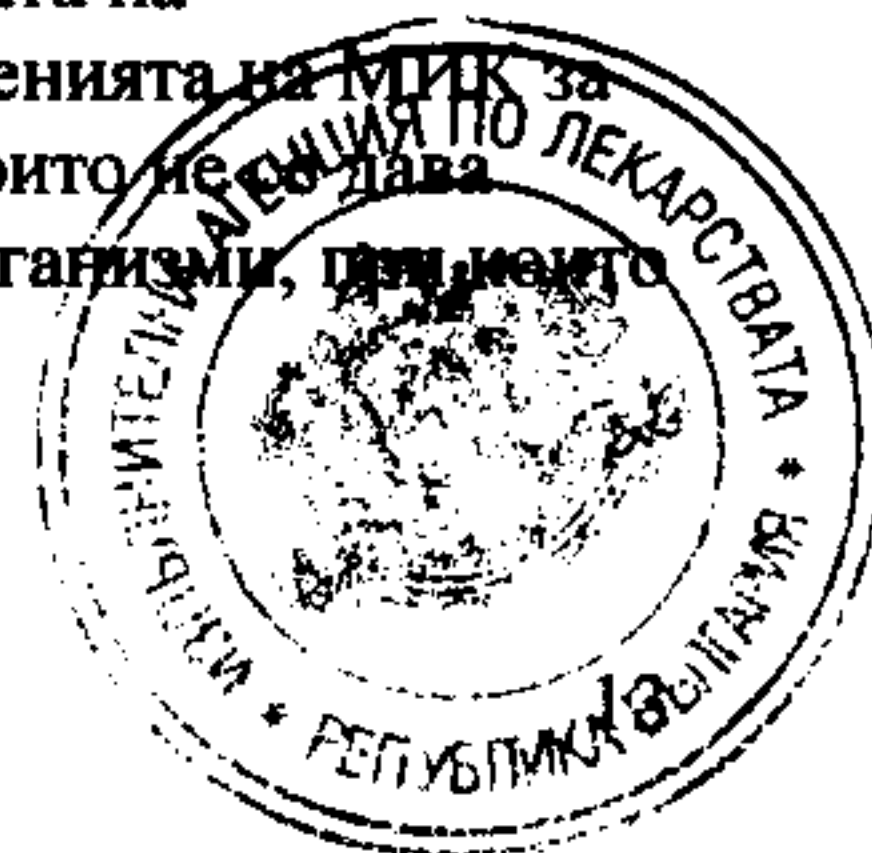
##### Гранични стойности

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  $\leq 4$  mg/l и Резистентен  $> 4$  mg/l. За стрептококи (включително *S. pneumoniae*) граничните стойности са Чувствителен  $\leq 2$  mg/l и Резистентен  $> 4$  mg/l.

Несвързаните с шамовите гранични стойности на МИК са  $\leq 2$  mg/l и Резистентен  $> 4$  mg/l.

Несвързаните с шамовите гранични стойности са определени основно на базата на фармакокинетични/ фармакодинамични данни и са независими от разпределенията на МИК за различните шамове. Те трябва да се използват само за микроорганизми, за които не се дава специфична гранична стойност и не трябва да се използват за онези микроорганизми, за които не се препоръчва изпитване за чувствителност.

##### Чувствителност



Честотата 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Чувствителни организми</u></p> <p><u>Грам-положителни микроорганизми</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i>*</p> <p><i>Enterococcus faecium</i>*</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>*</p> <p><i>Коагулаза-отрицателни стафилококи</i></p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> *</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p><i>Група С стрептококи</i></p> <p><i>Група G стрептококи</i></p> <p><u>Грам-положителни анаероби:</u></p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Peptostreptococcus anaerobius</i></p> <p><i>Peptostreptococcus species</i></p> |
| <p><u>Резистентни микроорганизми</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria spp.</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p><i>Pseudomonas spp.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*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 микроорганизми, които са резистентни към един или повече от другите класове антимикубни продукти.

Резистентността към линезолид е свързана с точкови мутации на рРНК в 23 S.

Както е установено с други антибиотици, когато са прилагани при пациенти с тежки инфекции за лечение инфекции и/или за продължителни периоди от време, с линезолид са наблюдавани нововъзникващи понижения в чувствителността. Има съобщения за резистентност към



линезолид при 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 абсцеси. Когато резистентни към антибиотик микроорганизми са установени в болничното заведение, е от особена важност 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 други инфекции) при деца на възраст от новородени до 11 години. Клиничните честоти са 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**

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

#### **Абсорбция**

Линезолид се абсорбира бързо и в 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.

Плазмените  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на линезолид (средна и [SD]) при равновесно състояние след интравенозно приложение на 600 mg два пъти дневно са определени съответно на 15,1 [2,5] mg/l и 3,68 [2,68] mg/l.

В друго проучване след перорален прием на 600 mg два пъти дневно до равновесно състояние,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  са определени съответно на 21,2 [5,8] mg/l и 6,15 [2,94] mg/l. Равновесно състояние се достига до втория ден на приема.

#### **Разпределение**

Обемът на разпределение при равновесно 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  $C_{max}$  в равновесно състояние. В малко проучване при лица с вентрикулно-перитонеални шънтове и не въз пале ни менинги съотношението на линезолид в гръбначно-мозъчната течност спрямо плазмата при  $C_{max}$  е 0,7:1,0 след многократен прием на линезолид.

#### **Метаболизъм**

Линезолид се метаболизира основно чрез оксидиране на морфолиновия пръстен, което води главно до образуване на две неактивни производни на карбоксилната киселина с отворен пръстен: аминоксидо-етоксиацетилов-киселинен метаболит (PNU-142300) и хидроксиетил-глицинов метаболит (PNU-142586). Хидроксиетил-глициновият метаболит (PNU-142586) е



преобладаващият метаболит при човека и се смята, че се образува чрез неензимен процес. Амино-етоксиацетилово-киселинният метаболит (PNU-142300) е в по-малко количество. Описани са и други, по-малки, неактивни метаболити.

#### Елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция или лека до умерена бъбречна недостатъчност, линезолид се екскретира предимно в равновесно състояние чрез урината като PNU-142586 (40%), непроменено лекарство (30%) и PNU-142300 (10%). Практически не се открива непроменено лекарство в изпражненията, докато около 6% и 3% от всяка доза се откриват съответно като PNU-142586 и PNU-142300. 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 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.

#### Специфични групи популации

##### Пациенти с бъбречна недостатъчност:

След еднократни дози от 600 mg има 7-8кратно увеличение в експозицията на двата основни метаболита на линезолид в плазмата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (т.е. креатининов клирънс  $<30$  ml/min). Въпреки това не се наблюдава увеличение на AUC на непромененото лекарство. Въпреки че има известно отстраняване на главните метаболити на линезолид чрез хемодиализа, плазмените нива на метаболитите след еднократна доза 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 главни метаболита след няколко дневно приемане 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 налични 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 A или B). Фармакокинетиката на линезолид при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (т.е. Child-Pugh клас C) не е оценявана. Въпреки това не се очаква нарушението в чернодробната функция да повлияе значително метаболизма на линезолид, тъй като той се метаболизира чрез неензимен процес (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### Деца и юноши под 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 (вж. 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 дозиране по време 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 възрастни при 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 вентрикулоперитонеални шънтове, на които се прилага линезолид 10 g/kg на всеки 12 часа или на всеки 8 часа, са наблюдавани вариабилни концентрации на линезолид в гръбначномозъчната течност (CSF) след еднократен или многократен прием на линезолид. Не са достигнати или поддържани терапевтични концентрации в CSF. По тази причина 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 повече години.

#### 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, очаквани 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 медираните 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, очаквани 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 експозиции, по-ниски от очакваните 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 очакваната 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 линезолид перорално за 6 месеца, се наблюдава необратима, минимална до умерена аксонна дегенерация на седалищните нерви при 80 mg/kg/ден; 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 плъха след 6 месечна дозировка, но пряката връзка с лекарството е несигурна поради острата природа на находката и нейното асиметрично разпределение. Наблюдаваната дегенерацията на оптичния нерв, микроскопски е била сравнима със спонтанната едностранна дегенерация на оптичния 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 дозиране и генотоксичност, не показват особен риск за хора, освен групите, други точки на тази кратка характеристика на продукта. Проучвания за канцерогенност не са провеждани поради краткия период на дозиране и липсата на генотоксичност при серии проучвания.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

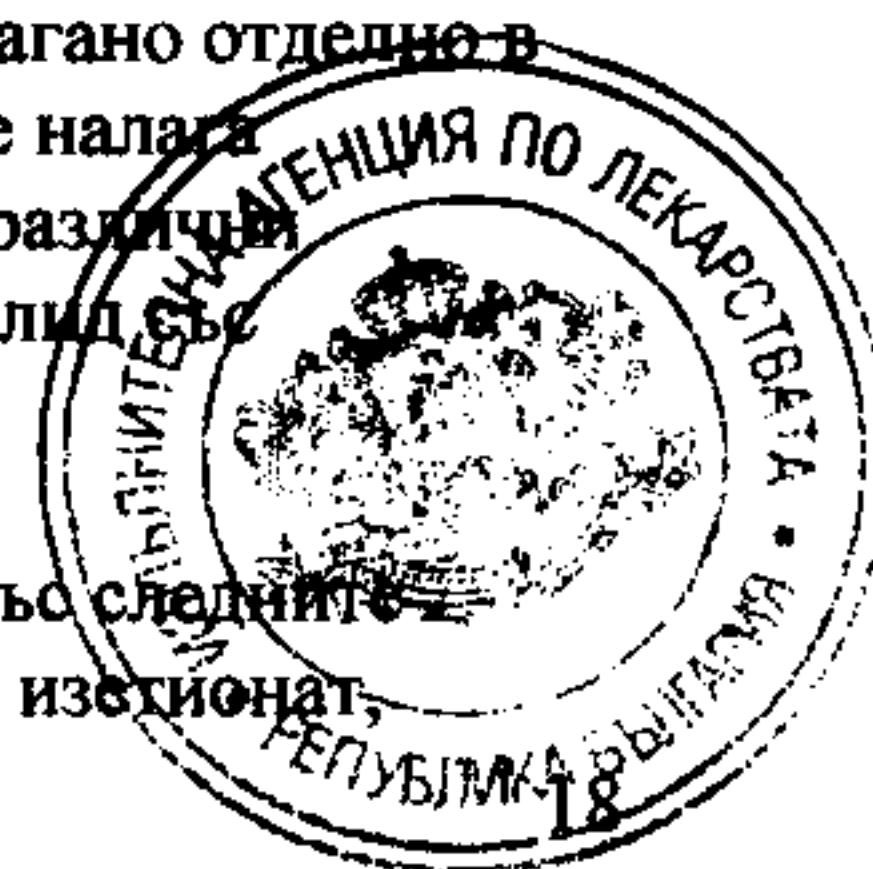
### **6.1 Списък на помощните вещества**

Глюкоза монохидрат  
Натриев цитрат (E331)  
Лимонена киселина, безводна (E330)  
Хлороводородна киселина (E507)  
Натриев хидроксид разтвор 380 mmol/l (E524)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Не трябва да се въвеждат добавки към този разтвор. При необходимост от едновременно прилагане с линезолид всяко от съпътстващите лекарства трябва да бъде прилагано отделно в съответствие със собствените си указания за употреба. По същия начин, ако се налага използването на обща интравенозна система при последователни инфузии на различни лекарства, системата трябва да се промие преди и след въвеждането на линезолид със съвместим инфузионен разтвор (вж. точка 6.6).

Известно е, че Линестад инфузионен разтвор има физични несъвместимости със следните вещества: амфотерицин Б, хлорпромазин хидрохлорид, диазепам, пентамидин изетионат,



еритромицин лактобионат, фенитоин натрий и сулфаметоксазол / триметоприм. Освен това той е химично несъвместим с цефтриаксон натрий.

Лекарствият продукт може да бъде смесван само с лекарствените продукти, изброени в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След отваряне: От микробиологична гледна точка продуктът следва да бъде използван незабавно, освен ако не се използва метод за отваряне, при който отпада рискът за микробна контаминация. В случай, че не се използва незабавно, продължителността и условията на съхранение на отворения продукт са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (фолио и картонена кутия) до момента на употреба, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Първична опаковка: многослоен полиолефинов инфузионен сак (300 ml), готов за употреба с 2 порта (един за мястото на инжектиране и втори – за мястото на завъртане на системата).

Инфузионният сак е опакован в защитен многослоен непрозрачен филм.

Вторична опаковка: картонена кутия, съдържаща 1 или 10 сака.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Само за еднократно приложение. Отстранете опаковката от алуминиево фолио, само когато сте готови да ползвате разтвора и след това проверете за течове чрез притискане на сака. Не използвайте, ако от сака има изтичане, тъй като стерилността на продукта може да е компрометирана. Разтворът трябва да бъде визуално проверен преди употреба и да се използва само бистър разтвор, без твърди частици. Не използвайте тези сакове за серийни свързвания. Неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Да не се свързват частично използвани сакове.

Линестад инфузионен разтвор е съвместим със следните разтвори: 5% глюкоза за интравенозна инфузия, 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия, разтвор Рингер-лактат за инжектиране (разтвор на Хартман за инжектиране).

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен №: 20150407



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

Дата на първо разрешение: 02.12.2015

Дата на последно подновяване: 04.01.2021

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**10/2024**

