

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Към Рег. № <u>20180308</u>	
Разрешение №	<u>67804</u> / <u>07-02-2025</u>
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АПЕЛ 600 mg филмирани таблетки
APEL 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 600 mg линезолид (linezolid).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Филмираните таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали, гладки от двете страни, с размери 18 x 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нозокомиална пневмония

Пневмония, придобита в обществото

АПЕЛ 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 е подходящ за дадено лечение, е необходимо да се вземат предвид резултатите от микробиологичните тестове или данните за превалираща резистентност към антибактериални агенти сред Грам-положителните бактерии (вижте 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 микроорганизми, ако е доказан или се предполага Грам-отрицателен патоген.

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

АПЕЛ 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 инфекции на кожата и меките тъкани с известна или възможна съпътстваща инфекция с Грам-отрицателни микроорганизми, само ако няма налични алтернативни терапевтични възможности (вижте точка 4.4). При тези обстоятелства трябва да се започне едновременно лечение срещу Грам-отрицателни микроорганизми.

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

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални агенти.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Терапията с линезолид може да бъде започната с инфузионен разтвор, филмирани таблетки или перорална суспензия. Пациенти, които са започнали лечение с парентералната форма, могат да преминат на всяка перорална форма, когато това е клинично показано. При 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 ѝ, 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 лечение е 28 дни. Безопасността и ефикасността на линезолид, приложен за периоди по-дълги от 28 дни, не са установени (вижте точка 4.4).

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

Препоръчителната доза е както следва:

<i>Инфекции</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Продължителност на лечението</i>
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 (<18-годишна възраст) не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Пациенти в старческа възраст:

Не се налага корекция на дозата.

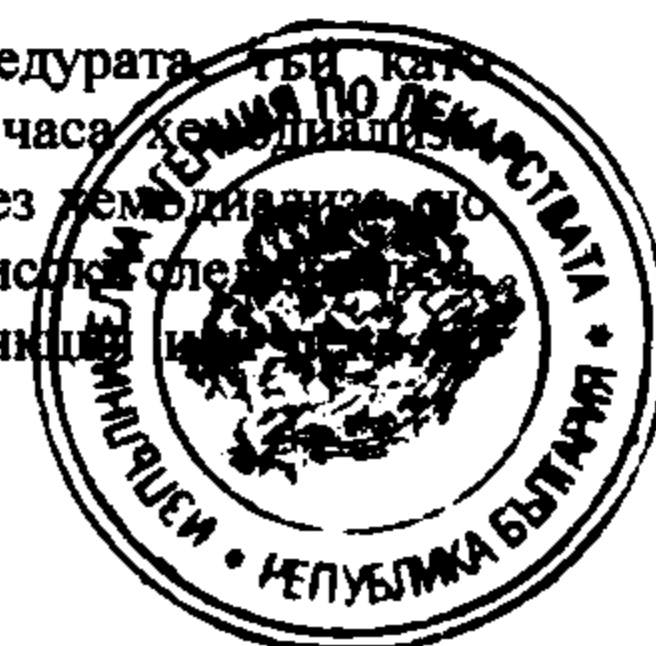
Бъбречно увреждане:

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

Тежко бъбречно увреждане (напр. $CL_{CR} < 30$ 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 прилага с особено внимание 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 чрез диализа. Основните метаболити на линезолид се отстраняват до известна степен чрез хемодиализа, но въпреки това концентрациите на тези метаболити се запазват значително по-високи след диализа в сравнение с тези, наблюдавани при пациенти с нормална бъбречна функция и 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 (ПАПД) или алтернативно лечение на бъбречна недостатъчност (различно то хемодиализа).

Чернодробно увреждане:

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 (вижте точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение:

Препоръчителната доза линезолид трябва да се приема перорално два пъти дневно.

Път на въвеждане: Перорално приложение.

Таблетките могат да бъдат приемани със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност 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 моноаминоксидазите А или В (например, 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:

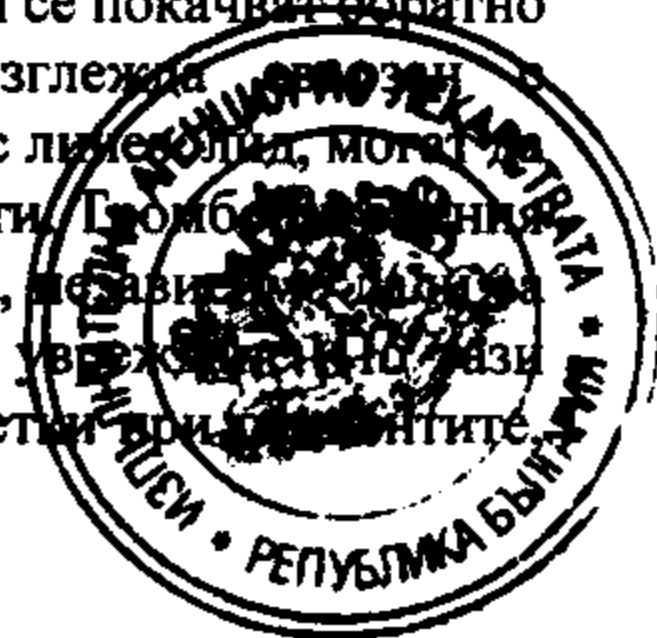
- Пациенти с неконтролирана хипертония, феохромоцитом, карциноид, тиреотоксикоза, биполарна депресия, шизоафективно разстройство, остри състояния на объркване.
- Пациенти, приемащи което и да е от следните лекарства: инхибитори на обратното захващане на серотонин (вижте точка 4.4), трициклични антидепресанти, серотонин 5-НТ₁ рецепторни антагонисти (триптани), преки и непреки симпатикомиметици (включително адренергични бронходилататори, псевдоефедрин и фенилпропаноламин), вазопресивни продукти (напр. епинефрин, норепинефрин), допаминергични продукти (напр. допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Данните от проучвания при животни предполагат, че линезолид и неговите метаболити могат да преминат в кърмата, и съответно кърменето трябва да се преустанови преди и по време на приложението (вижте 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, 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 свързан с продължителността на лечение. Пациентите в старческа възраст, лекувани с линезолид, могат да бъдат в повишен риск от кръвни дискразии, в сравнение с по-млади пациенти. Тромбоцитопенията може да настъпи по-често при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, независимо дали са на диализа или не, или при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. При тази причина се препоръчва внимателно проследяване на броя на кръвните клетки при пациентите.



които: са с анамнеза за анемия, гранулоцитопения или тромбоцитопения; 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.

В проучвания с милосърдна цел при пациенти, получаващи линезолид по-дълго от препоръчаната максимална продължителност от 28 дни, е наблюдавана по-висока честота на сериозна анемия. При тези пациенти по-често се е налагало кръвопреливане. В постмаркетинговия 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.

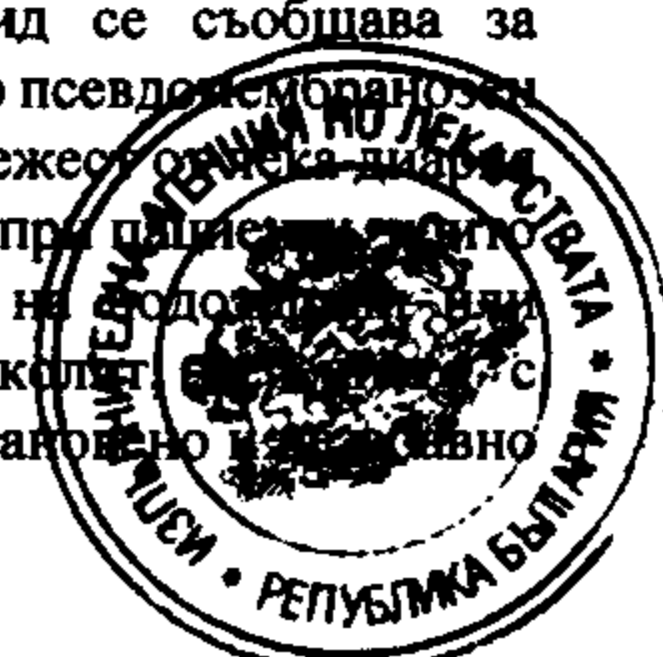
В постмаркетинговия период се съобщава за случаи на сидеробластна анемия. В случаите, при които началото на реакцията е било известно, повечето пациенти са приемали линезолид за повече от 28 дни. Повечето пациенти са се възстановили напълно или частично след прекратяване на приема на линезолид, със или 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/ диклосацилин/ оксацилин, по време на отворено проучване при тежко болни пациенти с вътресъдови катетър-свързани инфекции [78/363 (21,5%) спрямо 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 рамките 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 инфекции на кожата и меките тъкани линезолид трябва да се прилага при пациенти с установена или възможна съпътстваща инфекция с Грам-отрицателни микроорганизми, само ако няма алтернативни възможности за лечение (вижте 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 антибиотично-свързана диария и антибиотично-свързан колит, включително псевдомембранозен колит и диария, свързана с *Clostridium difficile*, които могат да варират по тежест от лека диария до фатален колит. Ето защо е необходимо тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развият диария по време на или след лечение с линезолид. В случай на установени антибиотично-свързана диария или антибиотично-свързан колит при приемане на антибактериални продукти, включително линезолид, трябва да бъде преустановено



да бъдат предприети адекватни терапевтични мерки. В този случай са противопоказани лекарства, инхибиращи перисталтиката.

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 дисфункция

Линезолид инхибира белтъчния синтез в митохондриите. В резултат на 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 например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС, SSRI) и опиоиди (вижте точка 4.5). По тази причина едновременното приложение на линезолид и серотонинергични продукти е противопоказано (вижте 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 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 СНСАХ

При някои пациенти, лекувани с линезолид, са наблюдавани хипонатриемия и/или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ). 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 с линезолид 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 препоръчаните 28 дни.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на зрително увреждане, като например промени в остротата на зрението, промени в цветното зрение, замъглено зрение или нарушения на зрителното поле. В тези случаи се препоръчва бърза оценка и при нужда – консултация с офталмолог. Ако някои пациенти приемат линезолид по-дълго от 28 дни, зрителната им функция трябва редовно да се проследява.

При поява на периферна или очна невропатия следва да се преценят възможните рискове и ползата от продължаване на лечението с линезолид.



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 с линезолид. В повечето от тези случаи се съобщава за анамнеза за гърчове или наличие на рискови фактори за поява на гърчове. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират лекуващия си лекар, ако имат анамнеза за гърчове.

Моноаминооксидазни инхибитори

Линезолид е обратим неселективен инхибитор на моноаминооксидазата (MAO). Въпреки това, в дозите, прилагани при антибактериална терапия, той не оказва антидепресивен ефект. Данните 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 на риск от MAO инхибиране са ограничени. Поради това, употребата на линезолид при тези обстоятелства не се препоръчва, освен когато е възможно внимателно проследяване на пациентите (вижте 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 (вижте точка 4.5).

Суперинфекция

Ефектът на 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 суперинфекция 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 теоретичния риск (вижте точки 4.2 и 5.2).

Прилагането на линезолид при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност се препоръчва, само когато очакваната полза превишава теоретичния риск (вижте 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 (вижте 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 прилагането на линезолид при лечението на тези състояния е ограничен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Моноаминооксидазни инхибитори



Линезолид е обратим неселективен моноаминооксидазен 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 ако не е възможно стриктно наблюдение и контролиране на пациента (вижте точки 4.3 и 4.4).

Потенциални взаимодействия, водещи до повишаване на кръвното налягане

При нормотензивни здрави доброволци линезолид потенциира повишаването на кръвното налягане, предизвикано от псевдоефедрин и фенилпропаноламинов хидрохлорид. Едновременният прием на линезолид с псевдоефедрин и фенилпропаноламинов хидрохлорид предизвиква средно повишаване на систолното кръвно налягане от порядъка на 30-40 mmHg, сравнено с нарастване от 11-15 mmHg при самостоятелен прием на линезолид, 14-18 mmHg при самостоятелен прием на псевдоефедрин или фенилпропаноламин и 8-11 mmHg при плацебо. Подобни проучвания не са провеждани с хипертензивни лица. 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 на интервал от 4 часа) със 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 с линезолид: 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.

При клиничното приложение на линезолид с някои серотонинергични лекарства, включително антидепресанти като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС, SSRI) и опиоиди, са съобщавани случаи на серотонинов синдром. Поради това, въпреки че едновременното им приложение е противопоказано (вижте 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 храни и напитки с високо съдържание на тирамин (например зряло сирене, екстракти от дрожди, недестилирани алкохолни напитки и ферментирани соеви продукти като соев сос).

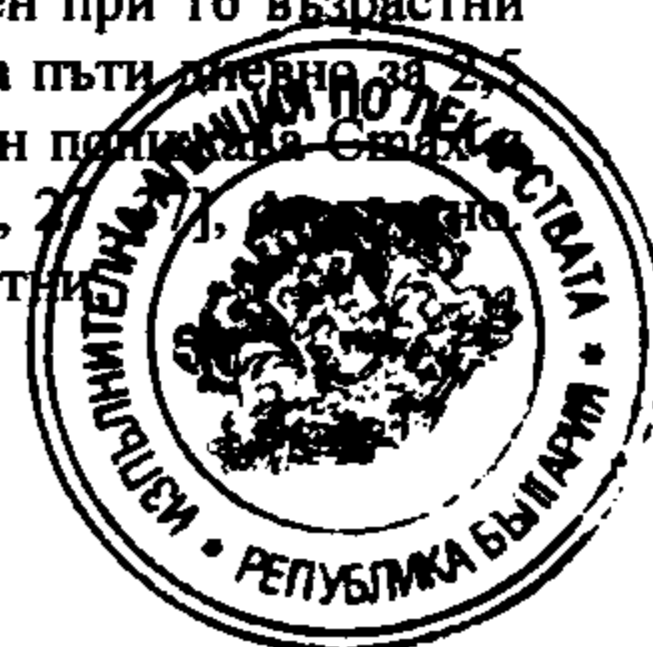
Лекарства, метаболизиращи чрез цитохром Р450

Линезолид не се метаболизира значимо от цитохром Р450 (СУР) ензимната система и не инхибира никоя от клинично значимите човешки СУР изоформи (1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1, 3А4). Аналогично, линезолид не индуцира Р450 изоензимите при плъхове. По тази причина не се очакват СУР450-индуцирани лекарствени взаимодействия с линезолид.

Рифампицин

Ефектът на рифампицин върху фармакокинетиката на линезолид е проучен при 16 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 AUC на линезолид средно с 21% [90% CI, 15, 27] и средно с 32% [90% CI, 27, 37]. Механизмът на това взаимодействие и клиничната му значимост не са известни.

Варфарин



При включване на варфарин в терапията с линезолид в стационарно състояние е наблюдавано 10% намаление 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 такива.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват съответни данни за употребата на линезолид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Съществува потенциален риск при хора.

Линезолид не трябва да се използва по време на бременност, освен при изрична необходимост, т.е. само когато възможната полза надвишава теоретичния риск.

Кърмене

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

Фертилитет

При проучванията при животни линезолид предизвиква понижение на фертилитета (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможния риск от световъртеж 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 тези 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. Около 3% от пациентите са прекратили лечението, тъй като са се проявили симптоми на свързано с лекарството нежелано събитие.

Допълнителни нежелани реакции, съобщавани в постмаркетинговия опит са включени в таблицата.

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечение с линезолид със съответната честота: 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).



<i>Система Орган Клас</i>	<i>Чести (≥1/100 до <1/10)</i>	<i>Нечести (≥1/1 000 до <1/100)</i>	<i>Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)</i>	<i>Много редки (<1/10 000)</i>	<i>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</i>
<i>Инфекции и инфекции</i>	Кандидоза, орална кандидоза, вагинална кандидоза, гъбични инфекции	Свързан с антибиотика колит, включително мембранозен колит*, вагинит			
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Тромбоцитопения*, анемия*†	Панцитопения*, левкопения*, неутропения, еозинофилия	Сидеробластна анемия*		Миелосупрессия*
<i>Нарушения на имунната система</i>			Анафилаксия		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		Хипонатриемия	Лактатна ацидоза*		
<i>Психични нарушения</i>	Безсъние				
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, промяна на вкука (метален вкус), замаяност	Гърчове*, периферна невропатия*, хипоестезия, парестезия			Сертонов синдром**
<i>Нарушения на очите</i>		Очна невропатия*, замъглено зрение*	Нарушения в зрителното поле*		Очен неврит*, загуба на зрение*, промени в зрителната острота*, промени в цветното зрение*
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Тинитус			
<i>Сърдечни нарушения</i>		Аритмия (тахикардия)			
<i>Съдови нарушения</i>	Хипертония	Преходни ишемични атаки, флебит, тромбофлебит			



Система Орган 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)
Стомашно- чревни нарушения	Диария, гадене, повръщане, локализирана или обща болка в корема, запек, диспепсия	Панкреатит, гастрит, подуване на корема, сухота в устатат, глосит, редки изпражнения, стоматит, обезцветяване или нарушение на езика	Повърхностно обезцветяване на зъбите		
Чернодробни нарушения	Промени в чернодробните функционални тестове, повишени AST, ALT или алкална фосфатаза	Повишен общ билирубин			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Прупитус, обрив	Ангиоедем, уртикария, дерматит, булозен дерматит, диафореза	Токсична епидермална некролиза#, Синдром на Стивънс- Джонсън#, свръхчувстви- телен васкулит		Алоpecia
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан			Рабдомиолиза *		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишени стойности на урея в кръвта	Бъбречна недостатъч- ност, повишен креатинин, полиурия			
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата		Вулвоваги- нално нарушение			



Система Орган Клас	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)
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> Повишени нива на LDH, креатинин- киназа, липаза, амилаза или глюкоза след хранене. Понижени нива на общ белтък, албумин, натрий или калций. Повишени или понижени нива на натрий или бикарбонат. <u>Хематологи- чни показатели</u> повишен брой неутрофили или еозинофили. Понижен хемоглобин, хематокрит или брой на червените кръвни клетки. Повишен или понижен брой тромбоцити или бели кръвни клетки.	<u>Химични показатели</u> Повишени нива на натрий или калций. Понижена глюкоза след хранене. Повишени или понижени хлориди. <u>Хематологи- чни показатели</u> Повишен брой ретикулоцити. Понижен брой неутрофили.			

* Вижте точка 4.4.

** Вижте точки 4.3 и 4.5

Честота на НЛР, оценена с помощта на "Правилото на 3"

† Вижте по-долу



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

† При контролирани клинични изпитвания, при които линезолид е прилаган до 28 дни, по-малко от 2,0% от пациентите са съобщили за анемия. В една програма за милосърдна 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 сериозна лекарствено-зависима анемия и изискващи кръвопреливане е 9% (3/33) при пациенти, лекувани за ≤ 28 дни и 15% (8/53) при пациенти, лекувани да >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 националната система за съобщаване:

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 съобщавани случаи на предозиране. Въпреки това, информацията по-долу може да се окаже 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.

Признаците на токсичност при плъхове след прилагани дози от 3000 mg/kg/ден линезолид са намалена активност и атаксия, докато при кучета, лекувани с 2000 mg/kg/ден са наблюдавани повръщане и тремор.

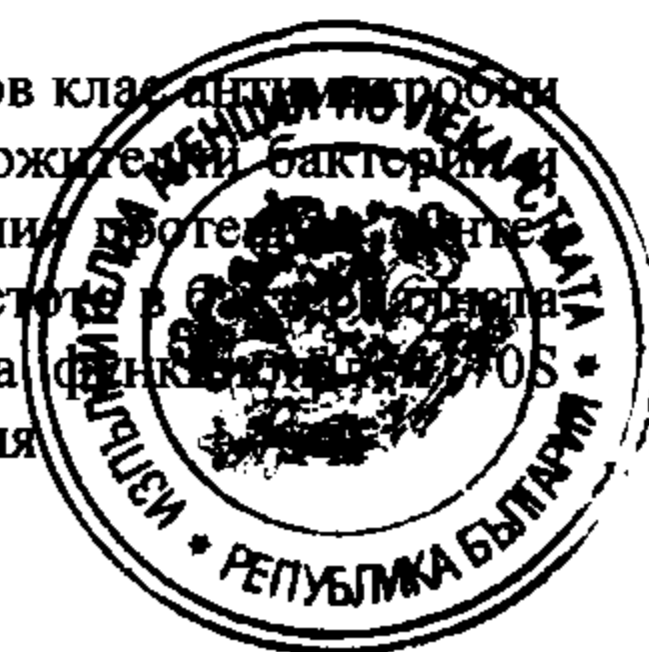
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Общи свойства

Линезолид е синтетичен антибактериален агент, който принадлежи към нов клас антибактериални средства – оксазолидинони. Той има *in vitro* активност срещу Грам-положителни бактерии и анаеробни микроорганизми. Линезолид селективно инхибира бактериалния протеин синтеза чрез уникален механизъм на действие. По-специално, той се свързва с мястото в 50S субединицата на 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 проучвания при животни ключовият фармакодинамичен параметър за ефикасност е бил във времето, за което плазменото ниво на линезолид надвишава минималната инхибираща концентрация (МИК) на инфекциозния патоген.

Гранични стойности на чувствителност

Критериите за интерпретация на МИК (минимална инхибираща концентрация) за тестване на чувствителността са установени от Европейския комитет за тестване на антимикробна чувствителност (EUCAST) за ампицилин и са посочени тук:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 микроорганизми</u></p> <p><u>Грам-положителни аероби:</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i>* Коагулаза-отрицателни стафилококи <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* Група С стрептококи Група G стрептококи</p> <p><u>Грам-положителни анаероби:</u></p> <p><i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> щамове</p>
<p><u>Резистентни микроорганизми</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> щамове <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> щамове</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 други класове антибиотични агенти. *In vitro* проучванията с клинични изолати (включително метицилин-резистентни стафилококи, ванкомицин-резистентни ентерококи и пеницилин- и еритромицин-резистентни стрептококи) показват, че линезолид обикновено е активен срещу организми, които са резистентни към метицилин или повече от другите класове антимикробни агенти.



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

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 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 протеазни 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 mg/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 бактериемия, бактериемия 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%CI: -4,9, 14,6).

5.2 Фармакокинетични свойства

АПЕЛ 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 значително от приема на храна, а абсорбцията на пероралната суспензия е сходна с тази, постигната при филмираните таблетки.

Плазмените C_{max} и C_{min} 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/l и 3,68 [2,68] mg/l.

В друго проучване след перорален прием на 600 mg два пъти дневно до достигане на стационарно състояние C_{max} и C_{min} са определени съответно на 21,2 [5,8] mg/l и 6,15 [2,94] mg/l. 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 белодробите е съответно 4,5:1,0 и 0,15:1,0, измерено при C_{max} в стационарно състояние. В друго проучване при лица с вентрикулно-перитонеални шънтове и невъзпалени менинги съотношението на линезолид в гръбначно-мозъчната течност спрямо плазмата при C_{max} е 0,7:1,0 след перорален прием на линезолид.



Биотрансформация

Линезолид се метаболизира основно чрез окисление на морфолиновия пръстен, което води главно до образуване на две неактивни производни на карбоксилната киселина с отворен пръстен: аминоксидоацетилов-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 през неензимен процес. Аминоксидоацетилов-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 стационарно 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 изглежда се дължи на по-ниския бъбречен и небъбречен клирънс при по-високи концентрации на линезолид. Въпреки това, разликата в клирънса е малка и не рефлектира върху действителния полуживот.

Специални популации

Бъбречно увреждане:

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 клирънс <30 ml/min). Въпреки това не се наблюдава увеличение на AUC на непромененото лекарство. Въпреки че има известно отстраняване на основните 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 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.

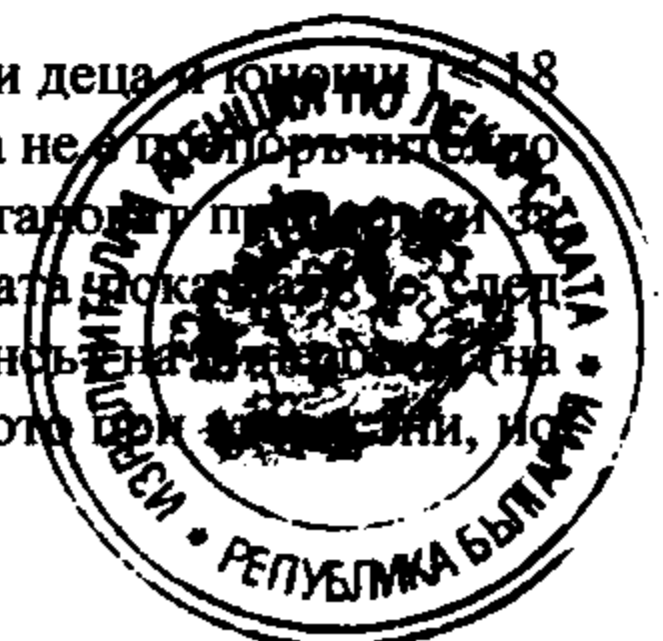
Клиничната значимост на тези наблюдения не е установена, тъй като понастоящем са налице само ограничени данни за безопасност (вижте точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане:

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 на чернодробната функция да повлияят значимо метаболизма на линезолид, тъй като той се метаболизира чрез неензимен процес (вижте точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (< 18-годишна възраст):

Няма достатъчно данни за безопасността и ефикасността на линезолид при деца и юноши (< 18 години) и поради това, приложението на линезолид в тази възрастова група не е препоръчително (вижте точка 4.2). Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи подходяща 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 педиатрични 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 прилагане 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 доза.

При педиатрични пациенти с ветрикуло-перитонеални шънтове, които приемат линезолид 10 mg/kg или на 12 часа, или на 8 часа, след еднократно или многократно дозиране с линезолид са наблюдавани вариращи концентрации на линезолид в церебро-спиналната течност (ЦСТ). Терапевтичните концентрации не са достигнати или поддържани в ЦСТ всеки път. Поради това, употребата на линезолид за емпирично лечение при педиатрични пациенти с инфекции на централната нервна система се не препоръчва.

Пациенти в старческа възраст:

Фармакокинетиката на линезолид не се променя значително при пациенти в старческа възраст на 65 и повече години.

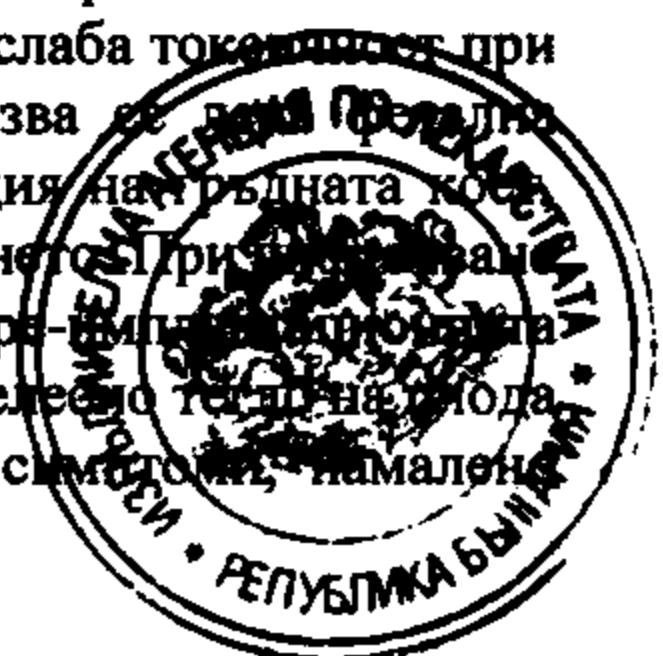
Жени:

Жените имат 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 целия 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 плъхове. 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 показват тератогенен ефект при нива на експозиция съответно 4 пъти по-високи или равни на тези, предвидени 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-високи от предвидените клинични експозиции. Забелязва се намаляване на телесната маса на плода, понижена осификация на ръждната кост, намалена вероятност за оцеляване на малките и леко закъснение в съзряването. При зряване на същите тези малки показват обратимо дозозависимо увеличение на пре-имплантационната загуба със съответното намаляване на фертилитета. При зайци намалено тегло на плода е установено само при наличие на токсичност за майката (клинични симптоми, намалено



покачване на телесно тегло и консумация на храна) при ниски нива на експозиция 0,06 пъти в сравнение с превидената експозиция при хора, 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 наблюдавана 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-месечно дозиране, но пряката връзка с лекарството не е сигурна поради острата природа на находката и нейното асиметрично разпределение. Наблюдаваната дегенерация на очния нерв 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 при хора, освен групите, 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 при стандартните серии от проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Хидроксипропил целулоза
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Непрозрачни PVC/PVDC-Alu блистери.

Видове опаковки: 10, 14, 20, 24, 30, 50, 60 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20180308

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

Дата на първо разрешаване: 05 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване: 03 май 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17/01/2025

