

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Krka 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg linetsolidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen ovaalinmuotoinen lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.
Tabletin mitat: 18 x 9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume

Avohoitokeuhkokuume

Linezolid Krka on tarkoitettu aikuisille avohoitokeuhkokuumeen ja sairaalakeuhkokuumeen hoitoon silloin, kun niiden tiedetään tai epäillään olevan linetsolidille herkkien grampositiivisten bakteerien aiheuttamia. Linezolid Krka -hoidon sopivuutta määriteltäessä on otettava huomioon mikrobiologisten testien tulokset tai grampositiivisten bakteerien bakteerilääkeresistenssiä koskevat esiintyvyystiedot. (Ks. mikrobit kohdasta 5.1).

Linetsolidi ei tehoa gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamiin infektioihin. Jos potilaalla todetaan gramnegatiivinen taudinaiheuttaja tai sitä epäillään, hänelle on aloitettava samanaikainen spesifinen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (ks. kohta 4.4).

Linezolid Krka on tarkoitettu aikuisille komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon vain silloin, kun mikrobiologiset testit ovat varmistaneet, että infektion on aiheuttanut linetsolidille herkkä grampositiivinen bakteeri.

Linetsolidi ei tehoa gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamiin infektioihin. Jos komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavalla potilaalla on todettu tai voi olla samanaikainen gramnegatiivisen mikrobin aiheuttama infektio, linetsolidia saa käyttää vain jos saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4). Näissä tilanteissa potilaalle on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Linetsolidihoidon saa aloittaa vain sairaalassa erikoislääkärin, kuten mikrobiologin tai infektiolääkärin, konsultaation jälkeen.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Linezolid Krka -kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan käyttää aloitushoitona. Parenteraalisella valmisteella aloitetusta hoidosta voidaan siirtyä suun kautta otettavaan lääkemuotoon, kun se on kliinisesti perusteltua. Annosta ei tarvitse tällöin muuttaa, koska suun kautta otetun linetsolidin biologinen hyötyosuus on noin 100 %.

Suositusannostus ja hoidon kesto aikuisilla:

Hoidon kesto riippuu taudinaiheuttajasta, infektion sijaintipaikasta ja vaikeusasteesta sekä potilaan kliinisestä vasteesta.

Seuraavat suositukset hoidon kestosta perustuvat hoidon keston kliinisissä lääketutkimuksissa. Tässä mainittuja lyhyemmät hoito-ohjelmat voivat olla sopivia joidenkin infektiotyypin hoidossa, mutta niitä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Hoitoa saa antaa enintään 28 vuorokauden ajan. Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokauden hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.4).

Jos infektiin liittyy samanaikainen bakteremia, suositusannostusta ei tarvitse suurentaa eikä hoidon kesto pidentää.

Annostussuositus kalvopäällysteisille tableteille on seuraavanlainen:

Infektio	Annostus	Hoidon kesto
Sairaalakeuhkokuume	600 mg kahdesti vuorokaudessa	10–14 perättäisenä vuorokautena
Avohoitokeuhkokuume		
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	600 mg kahdesti vuorokaudessa	

Pediatriset potilaat

Linetsolidin turvallisuutta ja tehoa (< 18 vuoden ikäisten) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Ikäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)

Annosta ei tarvitse muuttaa. Koska ei tiedetä, mikä kliininen merkitys suuremmalla (enintään 10-kertaisella) altistuksella linetsolidin kahdelle päämetaboliitille on vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, on noudatettava erityistä varovaisuutta käytettäessä linetsolidia näille potilaille. Linetsolidia saa käyttää vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty arvioidaan teoreettista riskiä suuremmaksi.

Koska noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoituu 3 tunnin hemodialysissa, linetsolidi on annettava tällaista hoitoa saaville potilaille vasta dialyysin jälkeen. Linetsolidin päämetaboliitit poistuvat jossakin määrin hemodialysissa, mutta niiden pitoisuudet ovat silti huomattavan suuret vielä dialyysin jälkeenkkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailta, joilla munuaisten toiminta on normaali tai munuaisten vajaatoiminta lievä tai keskivaikea.

Siksi linetsolidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea dialyysihoidon vaativa munuaisten vajaatoiminta; sitä saa käyttää vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski.

Toistaiseksi ei ole kokemuksia linetsolidin käytöstä potilaille, jotka saavat jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidon avohoidossa tai jotakin muuta hoitoa munuaisten vajaatoimintaan (muuta kuin hemodialyysihoidon).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa. Kliinistä tietoa on kuitenkin vähän, ja siksi suositellaan, että linetsolidia käytettäisiin näille potilaille vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suosittelun linetsolidiannos otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Antoreitti: suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit voi ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Linetsolidia ei saa antaa potilaalle, joka saa monoamiinioksidiaasi-A:ta tai -B:tä estävää lääkevalmistetta (esim. feneltsiini, isokarboksatsidi, selegiliini, moklobemidi). Linetsolidia saa antaa vasta kahden viikon kuluttua tällaisen lääkevalmisteen käytön lopettamisesta.

Jos potilaan huolelliseen tarkkailuun ja verenpaineen seurantaan ei ole valmiuksia, linetsolidia ei saa antaa potilaalle, jolla on jokin seuraavista kliinisistä perussairauksista tai joka saa samanaikaisesti jotain mainituntyyppistä lääkettä:

- kontrolloimaton hypertensio, feokromosytooma, karsinoidi, tyreotoksikoosi, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, akuutit sekavuustilat.
- serotoniinin takaisinoton estäjät (ks. kohta 4.4), trisykliset masennuslääkkeet, serotoniini-5-HT₁-reseptorin agonistit (triptaanit), suoraan ja epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit (mukaan lukien adrenergiset bronkodilaattorit, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini), vasopressiiviset lääkeaineet (esim. adrenaliini, noradrenaliini), dopaminergiset lääkeaineet (esim. dopamiini, dobutamiini), petidiini ja buspironi.

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi imetys on keskeytettävä ennen lääkkeen antoa ja koko hoidon ajaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Linetsolidia saavilla potilailla on ilmoitettu myelosuppressiota (mukaan lukien anemiaa, leukopeniaa, pansytopeniaa ja trombositopeniaa). Tapauksissa, joiden lopputulos on tiedossa, muuttuneet veriarvot palautuivat linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle. Tällaisten vaikutusten riski näyttäisi liittyvän hoidon keston. Linetsolidia saavilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriöitä kuin nuoremmilla potilailla. Trombositopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (riippumatta mahdollisesta dialyysihoidosta) ja potilailla, joilla on keskivaikeasta vaikeaan maksan vajaatoiminta. Siksi verisolunmäärien huolellista seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on entuudestaan anemia, granulositopenia tai trombositopenia, jotka saavat samanaikaisesti mahdollisesti hemoglobiiniarvoa alentavaa, verisolunmääriä vähentävää tai verihiutaleiden määrään tai toimintaan haitallisesti

vaikuttavaa lääkitystä, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikeasta vaikeaan maksan vajaatoiminta, tai jotka saavat hoitoa yli 10–14 vuorokautta. Linetsolidia saa antaa näille potilaille vain silloin, jos hemoglobiiniarvoja ja verisolu- ja verihiutalelmääriä voidaan seurata tarkkaan.

Jos linetsolidihoidon aikana ilmenee merkittävää myelosuppressiota, hoito on lopetettava, jollei sen jatkamista pidetä ehdottoman välttämättömänä. Tällöin potilaan verisolumääriä on seurattava tarkkaan ja käytettävä asianmukaisia hoitostrategioita.

Lisäksi suositellaan linetsolidia saavien potilaiden täydellisen verenkuvan (mukaan lukien hemoglobiini, verihiutaleet ja valkosolujen kokonais- ja erittelylaskenta) tutkimista viikoittain lähtötilanteen verisolumääristä huolimatta.

Erityisluvalla toteutetuissa hoito-ohjelmissa ilmoitettiin vakavaa anemiaa enemmän potilailla, joiden linetsolidihoito ylitti suositellun enimmäisajan, 28 päivää. Nämä potilaat tarvitsivat useammin verensiirtoja. Verensiirtoja vaatineita anemiatapauksia on ilmoitettu myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen; tapauksia on ilmoitettu enemmän potilailla, joiden linetsolidihoito on kestänyt yli 28 vuorokautta.

Sideroblastianemiaa on ilmoitettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Tapauksissa, joissa alkamisajankohta oli tiedossa, useimmat potilaat olivat saaneet linetsolidia yli 28 vuorokauden ajan. Useimmat potilaat toipuivat täysin tai osittain linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen huolimatta siitä, oliko potilas saanut hoitoa anemiaan.

Ero kuolleisuudessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli katetriin liittyvä grampositiivinen infektio verenkierrossa

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla vakavasti sairailta potilailla oli jokin keskuskatetriin liittyvä infektio, todettiin kuolleisuuden lisääntymistä linetsolidiryhmässä verrattuna vankomysiinia/dikloksasilliinia/oksasilliinia saaneisiin potilaisiin [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Tärkein kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä oli potilaan grampositiivinen infektiostatus lähtötilanteessa. Kuolleisuus oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli pelkästään grampositiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio (odds ratio 0,96, 95 %:n luottamusväli 0,58–1,59), mutta merkittävästi suurempi ($p = 0,0162$) linetsolidiryhmässä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (odds ratio 2,48, 95 %:n luottamusväli 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvuissa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 vuorokauden aikana. Linetsolidia saaneilla oli tutkimuksen aikana useammin gramnegatiivisia taudinaiheuttajia ja niiden aiheuttamat infektiot tai monimikrobi-infektiot johtivat kuolemaan useammin kuin toisessa hoitoryhmässä. Jos komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavalla potilaalla on todettu tai voi olla samanaikainen gramnegatiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio, linetsolidia saa käyttää vain jos saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.1). Näissä tilanteissa potilaalle on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia taudinaiheuttajia vastaan.

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli ja koliitti

Antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja antibioottiin liittyvää koliittia, mukaan lukien pseudomembranoottista koliittia ja *Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia, on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös linetsolidin, käytön yhteydessä, ja oireet voivat vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalle ilmaantuu vakava ripuli linetsolidin käytön aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai antibioottihoitoon liittyvää koliittia epäillään tai se todetaan, hoito bakteerilääkkeillä, myös linetsolidilla, on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava välittömästi. Suolen peristaltiikkaa estävien lääkkeiden käyttö on tällöin vasta-aiheista.

Maitohappoasidoosi

Linetsolidin käytön yhteydessä on ilmoitettu maitohappoasidoosia. Potilas tarvitsee välitöntä hoitoa, jos hänelle kehittyy linetsolidihoidon aikana metabolisen asidoosin oireita ja löydöksiä, joita ovat mm. toistuva pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, veren pieni bikarbonaattipitoisuus ja hyperventilaatio.

Jos maitohappoasidoosia esiintyy, linetsolidihoidon jatkamisen hyödyt on arvioitava mahdollisia riskejä vastaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Linetsolidi estää mitokondrioiden proteiinisynteesiä. Haittavaikutuksia, kuten maitohappoasidoosia, anemiaa ja neuropatiaa (optista ja perifeeristä), voi esiintyä tämän eston seurauksena; nämä tapahtumat ovat yleisempiä, kun lääkettä käytetään pidempään kuin 28 vuorokautta.

Serotoniinioireyhtymä

Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien depressiolääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja opioidien, yhteiskäyttöön on ilmoitettu liittyneen serotoniinioireyhtymää (ks. kohta 4.5). Siksi linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ellei se ole välttämätöntä. Jos näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava tarkoin serotoniinioireyhtymän oireiden ja löydöksiä, kuten kognitiivisten toimintahäiriöiden, hyperpyreksian, hyperrefleksian ja koordinaatiohäiriöiden, varalta. Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, toisen lääkkeen tai molempien lääkkeiden käytön lopettamista on harkittava. Serotonergisen lääkkeen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Hyponatremia ja SIADH

Joillakin linetsolidilla hoidetuilla potilailla on havaittu hyponatremiaa ja/tai antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH). On suositeltavaa, että hyponatremian riskille alttiiden potilaiden, kuten iäkkäiden tai veren natriumpitoisuutta alentavia lääkkeitä (esim. tiatsididiureetit, kuten hydroklooritiatsidi) käyttävien potilaiden, veren natriumpitoisuuksia seurataan säännöllisesti.

Perifeerinen ja optikusneuropatia

Linezolid Krka -hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu perifeeristä neuropatiaa sekä optikusneuropatiaa ja -neuriittia, joka on joskus johtanut näönmenetykseen. Nämä ilmoitukset ovat koskeneet ensisijaisesti potilaita, joiden hoidon kesto on ylittänyt suositellun enimmäisajan, 28 vuorokautta. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näkökyvyn heikkenemisen oireista, kuten näöntarkkuuden muutoksista, värinäön muutoksista, näön hämärtymisestä ja näkökenttäpuutoksista. Näissä tapauksissa suositellaan pikaista silmätutkimusta ja tarvittaessa lähetettä silmälääkärille. Jos potilas käyttää Linezolid Krka -valmistetta pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn toiminta tarkistettava säännöllisesti.

Jos potilaalla ilmenee perifeerinen neuropatia tai optikusneuropatia, Linezolid Krka -hoidon jatkamista on harkittava ottaen huomioon mahdolliset riskit.

Neuropatioiden riski voi olla suurentunut potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet antimykobakteerilääkitystä tuberkuloosin hoitoon.

Kouristukset

Linezolid Krka -hoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille, jos heillä on ollut aiemmin kouristuskohtauksia.

MAO:n estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Antibakteerisessa hoidossa käytettävänä annoksina sillä ei kuitenkaan ole masennusta estävää vaikutusta. Saatavilla on erittäin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO:n esto voisi olla haitallinen perussairauden ja/tai muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttö tällaisissa tilanteissa ei ole suositeltavaa, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

Potilasta on kehoitettava olemaan nauttimatta suuria määriä sellaisia ruoka-aineita, jotka sisältävät runsaasti tyramiinia (ks. kohta 4.5).

Superinfektio

Linetsolidihoidon vaikutuksia suoliston normaaliflooraan ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Antibioottien käyttö voi toisinaan aiheuttaa ei-herkkien mikrobin liikkakasvua. Esimerkiksi noin 3 % potilaista, jotka saivat linetsolidia suositusannoksina, sairastui lääkkeeseen liittyvään kandidiaasiin kliinisten lääketutkimusten aikana. Jos potilaalle kehittyi hoidon aikana superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Erityisryhmät

Linetsolidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja sitä saa käyttää vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Suosittelaa, että linetsolidia annetaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikutus hedelmällisyyteen

Linetsolidi heikensi korjautuvasti täysikasvuisten urosrottien hedelmällisyyttä ja aiheutti rakenteellisia poikkeavuuksia niiden siittiösoluissa altistustasoilla, jotka olivat lähes samat kuin ihmisellä odotettavissa olevat tasot. Linetsolidin mahdollisia vaikutuksia miehen sukupuolielimiin ei tunneta (ks. kohta 5.3).

Kliiniset tutkimukset

Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokauden hoidossa ei ole osoitettu. Kontrolloituihin kliinisiin lääketutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli diabeettisia jalkavaurioita, painehaavoja, iskeemisiä vaurioita, vaikeita palovammoja tai kuolioita. Siksi kokemukset linetsolidin käytöstä näiden tilojen hoidossa ovat vähäisiä.

Linezolid Krka sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MAO:n estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Saatavilla on erittäin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta niiden potilaiden hoidossa, joille MAO:n esto voisi olla haitallinen muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttö tällaisissa tilanteissa ei ole suositeltavaa, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Verenpaineen kohoamista aiheuttavat yhteisvaikutukset

Linetsolidi nosti pseudoefedriinin ja fenyylipropanoliamiinihydrokloridin kohottamaa verenpainetta entisestään terveillä, normotensiivisillä vapaaehtoisilla tutkittavilla. Linetsolidin samanaikainen anto joko pseudoefedriinin tai fenyylipropanoliamiinin kanssa nosti systolista verenpainetta keskimäärin 30–40 mmHg, kun taas monoterapiassa linetsolidi nosti systolista verenpainetta 11–15 mmHg, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini kumpikin 14–18 mmHg ja lumelääke 8–11 mmHg. Samantyyppisiä tutkimuksia hypertensiivisillä tutkittavilla ei ole tehty. Samanaikaisessa käytössä linetsolidin kanssa suositellaan vasopressiivisten, mukaan lukien dopaminergisten, lääkeaineiden huolellista annostitrausta halutun vasteen saavuttamiseksi.

Serotonergiset yhteisvaikutukset

Linetsolidin mahdollista lääkeaineyhteisvaikutusta dekstrometorfaanin kanssa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin dekstrometorfaania (kaksi 20 mg:n annosta neljän tunnin välein) joko linetsolidin kanssa tai yksinään. Normaaleilla tutkittavilla, jotka saivat sekä linetsolidia että dekstrometorfaania, ei havaittu serotoniinireyhtymän oireita (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, liikkahikoilu, hyperpyreksia).

Markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot: Serotoniinioireyhtymää muistuttavia oireita on ilmoitettu yhdellä potilaalla, joka käytti linetsolidia ja deksstrometorfaania. Oireet hävisivät, kun molemmat lääkitykset lopetettiin.

Kun linetsolidia ja serotonergisiä lääkkeitä, mukaan lukien depressiolääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) ja opioideja, on käytetty samanaikaisesti, serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu. Samanaikainen käyttö on siten vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Kohdassa 4.4 on kuitenkin kuvattu toimenpiteitä niiden potilaiden osalta, joille linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

Käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

Tutkittavilla, jotka saivat sekä linetsolidia että alle 100 mg tyramiinia, ei havaittu merkitsevää verenpaineen nousua. Tämä viittaa siihen, että riittää, kun potilas välttää nauttimasta liian suuria määriä tyramiinia runsaasti sisältäviä ruokia ja juomia (esim. kypsytettyjä juustoja, hiivauutteita, tislaimattomia alkoholijuomia ja fermentoituja soijapaputuotteita, kuten soijakastiketta).

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

Linetsolidi ei metaboloitu havaittavasti sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmän kautta eikä estä kliinisesti tärkeitä ihmisen CYP-isoentsyymejä (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Linetsolidi ei myöskään indusoi P450-isoentsyymejä rotilla. Siksi sillä ei ole odotettavissa CYP450:n indusioimia lääkeaine yhteisvaikutuksia.

Rifampisiini

Rifampisiinin vaikutusta linetsolidin farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 terveellä vapaaehtoisella miehellä, joille annettiin 600 mg linetsolidia kahdesti vuorokaudessa 2,5 vuorokauden ajan sekä rifampisiinin kanssa (600 mg kerran vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan) että yksinään. Rifampisiini laski linetsolidin C_{max} -arvoa keskimäärin 21 prosenttia [90 %:n luottamusväli 15–27] ja AUC-arvoa keskimäärin 32 prosenttia [90 %:n luottamusväli 27–37]. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ja sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Varfariini

Kun linetsolidihoitoon lisättiin vakaassa tilassa varfariini, INR-tutkimuksen keskimääräinen maksimiarvo pieneni 10 % ja AUC INR -arvo 5 %, kun valmisteita annettiin samanaikaisesti. Näiden tulosten mahdollista kliinistä merkitystä ei voida arvioida, koska varfariinia ja linetsolidia saaneista potilaista ei ole riittävästi tietoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot linetsolidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ovat vähäisiä. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöön ihmiselle voi liittyä riski. Linetsolidia ei saa käyttää raskausaikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä, toisin sanoen vain jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitua riski.

Imetys

Eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi imetys on lopetettava ennen linetsolidin antoa ja koko hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa linetsolidi heikensi koe-eläinten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilasta on varoitettava linetsolidihoidon aikana mahdollisesti ilmenevästä huimauksesta tai näköhäiriöiden oireista (kuvattu kohdissa 4.4 ja 4.8) ja häntä on kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Jäljempänä olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset ja niiden yleisyydet, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa havaittuun syy-yhteyteen. Tutkimuksiin osallistui yli 6 000 aikuispotilasta, joille annettiin linetsolidia suositusannoksina enintään 28 vuorokauden ajan.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ripuli (8,9 %), pahoinvointi (6,9 %), oksentelu (4,3 %) ja päänsärky (4,2 %).

Yleisimmin ilmoitetut lääkkeeseen liittyvät haittapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyvän haittapahtuman vuoksi.

Seuraavassa taulukossa muiden markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyydeksi on merkitty ”tuntematon”, koska saatavissa oleva tieto ei riitä todellisen esiintyvyyden arviointiin.

Linetsolidihoidon yhteydessä on havaittu ja ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyydet on ilmoitettu seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	kandidiaasi (suun ja/tai emättimen hiivatulehdus), sieni-infektiot	antibiootti- hoitoon liittyvä koliitti, myös pseudomembra- noottinen koliitti*, vaginiitti			
Veri ja imukudos	trombosytopenia*, anemia*†	pansytopenia*, leukopenia*, neutropenia, eosinofilia	sideroplasti- anemia*		myelosuppres- sio*,
Immuuni- järjestelmä			anafylaksia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		hyponatremia	maitohappo- asidoosi*		
Psyykkiset häiriöt	unettomuus				
Hermosto	päänsärky, makuain- muutokset (metallinen maku suussa), heitehuimaus	kouristukset*, perifeerinen neuropatia*, hypestesia, parestesia			serotoniinioire- yhtymä**,
Silmät		optikus- neuropatia*, näön hämärtyminen*	näkökenttä- muutokset*		optikusneuriitti*, , näönmenetys*, näkökyvyn muutokset*,

					värinäön muutokset*
Kuulo ja tasapainoelin		korvien soiminen (tinnitus)			
Sydän		rytmihäiriö (takykardia)			
Verisuonisto	kohonnut verenpaine	TIA-kohtaus, flebiitti, tromboflebiitti			
Ruoansulatus-elimistö	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, paikallistunut tai yleinen vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriöt	haimatulehdus, mahatulehdus, vatsan pingottuminen, suun kuivuminen, kielitulehdus, löysä uloste, suutulehdus, kielen värjäytyminen tai häiriö	hampaiden pintojen värjäytyminen		
Maksa ja sappi	maksan toiminta-kokeiden poikkeavat tulokset, suurentunut ASAT-, ALAT- tai alkalinen fosfataasiarvo	suurentunut kokonaisbili-rubiiniarvo			
Iho ja ihonalainen kudokset	kutina, ihottuma	angioedeema, nokkosihottuma, rakkulaihottuma, dermatiitti, liikkahikoilu	toksinen epidermaalinen nekrolyysi [#] , Stevens-Johnsonin oireyhtymä [#] , yliherkkyys-vaskuliitti		alopesia
Munaiset ja virtsatie	suurentunut veren ureapitoisuus	munuaisten vajaatoiminta, suurentunut kreatiniiniarvo, polyuria			
Sukupuolielimet ja rinnat		vulvovaginaalinen häiriö			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, paikallistunut kipu	kylmänväris-tykset, väsymys, kipu pistoskohdassa, janon voimistuminen			
Tutkimukset	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: LDH, kreatiinikinaasi, lipaasi, amylaasi tai glukoosi	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: natrium tai kalsium Arvo pienentynyt:			

	(ilman paastoa)	glukoosi (ilman paastoa)			
	Arvo pienentynyt: kokonaisproteiini, albumiini, natrium tai kalsium	Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi			
	Arvo suurentunut tai pienentynyt: kalium tai bikarbonaatti	<u>Veri</u>			
	Arvo suurentunut tai pienentynyt: neutrofiilit tai eosinofiilit	Arvo suurentunut: retikulosyytit			
	Arvo pienentynyt: hemoglobiini, hematokriitti tai punasolut	Arvo pienentynyt: neutrofiilit			
	Arvo suurentunut tai pienentynyt: verihiutaleet tai valkosolut				

*Ks. kohta 4.4

** Ks. kohdat 4.3 ja 4.5

Haittavaikutuksen esiintymistiheys on arvioitu ”kolmen säännön” avulla.

† Ks. jäljempänä

Seuraavia linetsolidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia pidettiin harvinaisissa tapauksissa vakavina: paikallistunut vatsakipu, TIA-kohtaukset ja hypertensio.

†Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa linetsolidia annettiin enintään 28 päivän ajan, ilmoitettiin anemiaa 2,0 %:lla potilaista. Erityisluvalla toteutetuissa hoito-ohjelmissa, joissa potilailla oli hengenvaarallisia infektioita ja taustalla muita samanaikaisia sairauksia, anemia kehittyi 2,5 %:lle (33/1 326) potilaista ≤ 28 päivän linetsolidihoidossa ja 12,3 %:lle (53/430) potilaista > 28 päivän hoidossa. Lääkkeeseen liittyvää vakavaa, verensiirtoja vaatinutta anemiaa ilmoitettiin 9 %:lla (3/33) potilaista ≤ 28 päivän hoidossa ja 15 %:lla (8/53) potilaista > 28 päivän hoidossa.

Pediatriset potilaat

Yli 500 pediatriselle potilaalle (0–17-vuotiaita) tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa kerätyistä turvallisuustiedoista ei saatu viitteitä siitä, että linetsolidin turvallisuusprofiili olisi pediatrisilla potilailla erilainen kuin aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalla taholla:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu. Seuraavista tiedoista voi kuitenkin olla hyötyä:

Potilaalle on suositeltavaa antaa peruselintoimintoja tukevaa hoitoa ja varmistaa glomerulussuodatuksen jatkuminen. Noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoiduu kolme tuntia kestävä hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaalidialyysissa tai hemoperfuusiossa ei ole. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoiduvat hemodialyysissa jossain määrin.

Rotilla, joille annettiin 3 000 mg/kg/vrk linetsolidia, ilmeni toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, ja koirilla, jotka saivat linetsolidia 2 000 mg/kg/vrk, ilmeni oksentelua ja vapinaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut bakteerilääkkeet; ATC-koodi: J01XX08.

Vaikutusmekanismi

Linetsolidi on synteettinen bakteerilääke, joka kuuluu uuteen oksatsolidinoni-nimiseen mikrobilääkeryhmään. Se tehoaa aerobisiin grampositiivisiin bakteereihin ja anaerobisiin mikrobeihin *in vitro*. Linetsolidi estää selektiivisesti bakteerien proteiinisynteesiä ainutlaatuisen vaikutusmekanismin kautta. Linetsolidi sitoutuu bakteerin ribosomiin (23S alayksikössä 50S) ja estää toiminnallisen 70S-initiaatiokompleksin muodostumisen; 70S-initiaatiokompleksi on oleellinen osa translaatiota.

Linetsolidin postantibioottinen vaikutus *in vitro* oli *Staphylococcus aureusta* vastaan noin 2 tuntia. Eläinmalleissa sen postantibioottinen vaikutus *in vivo* oli *Staphylococcus aureusta* vastaan 3,6 tuntia ja *Streptococcus pneumoniaeta* vastaan 3,9 tuntia. Eläintutkimuksissa tehon tärkein farmakodynaaminen muuttuja oli aika, jona linetsolidin pitoisuus plasmassa oli suurempi kuin infektoivalle mikrobille määritetty pienin estävä pitoisuus (minimum inhibitory concentration, MIC).

Raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitean määrittelemät herkkyysrajat (MIC, pienin estävä pitoisuus) stafylokokkeille ja enterokokeille: herkkä ≤ 4 mg/l ja resistentti > 4 mg/l. Herkkyysrajat streptokokeille (myös *S. pneumoniae*): herkkä ≤ 2 mg/l ja resistentti > 4 mg/l.

Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat ovat: herkkä ≤ 2 mg/l ja resistentti > 4 mg/l. Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat on määritelty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ne liity tiettyjen lajien MIC-jakaumiin. Näitä rajoja käytetään vain mikrobeille, joille ei ole määritelty tiettyä herkkyysrajaa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyydestä ei suositella.

Herkkyy

Hankitun resistenssin ilmaantuvuus voi vaihdella valikoiduilla lajeilla maantieteellisesti ja ajallisesti. Tiedot paikallisesta resistenssistä ovat toivottavia, erityisesti vaikeiden infektioiden hoidossa.

Asiantuntijaa on konsultoitava tarpeen mukaan silloin kun paikallisen resistenssin ilmaantuvuus on sellainen, että linetsolidin hyöty ainakin joidenkin infektiotyypin hoidossa on kyseenalainen.

Luokat
<u>Herkät mikrobit</u> Grampositiiviset aerobit: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulaasinegatiiviset stafylokokit <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * C-ryhmän streptokokit G-ryhmän streptokokit Grampositiiviset anaerobit: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Resistentit mikrobit</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -lajit <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> -lajit

*Kliininen teho osoitettu herkällä isolaateilla valmisteelle hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa. Vaikka linetsolidilla on jonkinlainen vaikutus *Legionella*-, *Chlamydia pneumoniae*- ja *Mycoplasma pneumoniae* -mikrobeja vastaan *in vitro*, tietoa linetsolidin kliinisestä tehosta niitä vastaan ei ole riittävästi.

Resistenssi

Ristiresistenssi

Linetsolidin vaikutusmekanismi on erilainen kuin muilla antibioottiryhmillä. Kliinisillä isolaateilla (mukaan lukien metisilliinille resistentit stafylokokit, vankomysiinille resistentit enterokokit ja penisilliinille ja erytromysiinille resistentit streptokokit) tehdyt *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että linetsolidi tehoaa tavallisesti sellaisiin mikrobeihin, jotka ovat resistenttejä vähintään yhdelle muulle mikrobilääkeryhmälle.

Linetsolidiresistenssiin liittyy pistemutaatioita 23S rRNA:ssa.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, herkkyuden linetsolidille on todettu heikkenevän, kun sitä käytetään vaikeahoitoisissa infektoissa ja/tai pitkäkestoisesti. Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureuksella* ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokeilla. Tämä on yleensä liittynyt pitkäkestoiseen hoitoon, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Jos sairaalassa todetaan antibiooteille resistenttejä mikrobeja, on tärkeää kiinnittää huomiota infektion hallintaan tähtääviin toimiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

Pediatrisille potilaille tehdyt tutkimukset:

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin linetsolidin (10 mg/kg 8 tunnin välein) tehoa vankomysiiniin (10–15 mg/kg 6–24 tunnin välein) hoidettaessa resistenttien tai resistenteiksi epäiltyjen grampositiivisten patogeenien aiheuttamia infektoita (mukaan lukien nosokomiaalinen pneumonia, komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdukset, katetrin käyttöön liittyvä bakteremia, tuntemattomasta syystä johtuva bakteremia ja muut infektiot) 0–11-vuotiailla lapsipotilailla. Kliinistä paranemista havaittiin 89,3 %:lla (134/150) linetsolidiryhmässä ja vastaavasti 84,5 %:lla (60/71) vankomysiiniryhmässä (95 %:n luottamusväli: -4,9–14,6).

5.2 Farmakokinetiikka

Linetsolidi sisältää pääasiassa (s)-linetsolidia, joka on biologisesti aktiivinen ja metaboloituu inaktiiviksi johdoksiksi.

Imeytyminen

Suun kautta annettu linetsolidi imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa annosta. Linetsolidin absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus (anto suun kautta ja laskimoon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa) on täydellinen (noin 100 %). Ruoka ei vaikuta imeytymiseen merkittävästi. Imeytyminen oraalisuspensiosta on samaa luokkaa kuin kalvopäällysteisistä tableteista.

Kun linetsolidia annettiin 600 mg laskimoon kahdesti vuorokaudessa, sen plasman C_{\max} - ja C_{\min} -arvot (keskiarvo ja [keskihajonta]) vakaassa tilassa olivat 15,1 [2,5] mg/l ja 3,68 [2,68] mg/l.

Toisessa tutkimuksessa, jossa linetsolidia annettiin 600 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa vakaaseen tilaan saakka, C_{\max} - ja C_{\min} -arvoiksi määritettiin 21,2 [5,8] mg/l ja 6,15 [2,94] mg/l. Vakiintunut taso saavutetaan toiseen hoitopäivään mennessä.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on terveillä aikuisilla keskimäärin 40–50 litraa, mikä on lähellä elimistön kokonaisnestetilavuutta. Linetsolidi sitoutuu plasman proteiineihin noin 31-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta.

Linetsolidin pitoisuudet on määritetty eri ruumiinnesteistä, jotka on saatu pieneltä määrältä vapaaehtoisia tutkittavia toistuvan annon jälkeen. Linetsolidin sylki/plasmasuhde oli 1,2:1,0 ja hiki/plasmasuhde 0,55:1,0. Vakaan tilan huippupitoisuuden saavuttamishetkellä keuhkoepiteeliä peittävän nesteen suhdeluku oli 4,5:1,0 ja alveolisohujen suhdeluku oli 0,15:1,0. Pienessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla tutkittavilla oli ventrikulaarinen-peritoneaalinen suntti ja oleellisilta osin tulehtumattomat aivokalvot, linetsolidin aivo-selkäydinneste/plasma-suhde oli huippupitoisuuden saavuttamishetkellä 0,7:1,0 toistuvan annon jälkeen.

Biotransformaatio

Linetsolidi metaboloituu ensisijaisesti morfoliinirenkään hapettumisen kautta, minkä seurauksena muodostuu pääasiassa kaksi inaktiivista avorenkaista karboksyylihappojohdosta: aminoetoksietikkahappometaboliitti (PNU-142300) ja hydroksietyylylglysiinimetaboliitti (PNU-142586). Hydroksietyylylglysiinimetaboliitti (PNU-142586) on vallitseva metaboliitti ihmisellä, ja sen arvellaan muodostuvan ei-entsymaattisen prosessin kautta. Aminoetoksietikkahappometaboliittia (PNU-142300) muodostuu vähemmän. Myös muita vähäisempiä inaktiivisia metaboliitteja on karakterisoitu.

Eliminaatio

Kun munuaisten toiminta on normaali tai munuaisten vajaatoiminta lievä tai keskivaikkea, linetsolidi erittyy pääasiassa vakaassa tilassa virtsaan PNU-142586:na (40 %), kanta-aineena (30 %) ja PNU-142300:na (10 %). Ulosteesta kanta-ainetta ei voida mitata käytännöllisesti katsoen lainkaan: sen sijaan jokaisesta annoksesta noin 6 % erittyy ulosteeseen PNU-142586:na ja noin 3 % PNU-142300:na. Linetsolidin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 5–7 tuntia.

Muun kuin munuaispuhdistuman osuus linetsolidin kokonaispuhdistumasta on noin 65 %. Linetsolidin puhdistuman on todettu muuttuvan lievästi epälineaariseksi annoksen suurentuessa. Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää. Ero puhdistumassa on kuitenkin pieni eikä heijastu näennäiseen eliminaation puoliintumisaikaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen altistus linetsolidin kahdelle päämetaboliitille plasmassa 7–8-kertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Kanta-aineen AUC-arvo ei kuitenkaan suurentunut. Vaikka linetsolidin päämetaboliitit eliminoituvat jossain määrin hemodialyysissä, 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat dialyysin jälkeen yhä huomattavasti suuremmat

kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa.

Kahdellakymmenelläneljällä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (joista 21 sai säännöllistä hemodialyysihoitoa), jotka olivat saaneet linetsolidia monen päivän ajan, kahden päämetaboliitin huippupitoisuudet plasmassa olivat noin kymmenkertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Linetsolidin huippupitoisuus plasmassa ei muuttunut.

Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu, koska toistaiseksi saatavana on vain vähän turvallisuustietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Vähäisten tietojen perusteella linetsolidin, PNU-142300:n ja PNU-142586:n farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka A tai B). Linetsolidin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C). Koska linetsolidi metaboloituu ei-entsyymattaisen prosessin kautta, maksan toiminnan heikkeneminen ei kuitenkaan oletettavasti muuta linetsolidin metaboliaa merkitsevästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat): Linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole riittävästi tietoa, minkä vuoksi linetsolidin käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella (ks. kohta 4.2). Turvallista ja tehokasta annostusta koskevien suositusten määrittämiseksi tarvitaan vielä lisätutkimuksia. Farmakokineettisissä tutkimuksissa kerta-anto ja toistuva anto tuottivat lapsille (1 viikko – 12 vuotta) suuremman linetsolidipuhdistuman (ruumiinpainon perusteella) kuin aikuisille, mutta puhdistuma pieneni iän myötä.

Kun linetsolidia annettiin päivittäin 10 mg/kg kahdeksan tunnin välein lapsille, joiden ikä vaihteli yhdestä viikosta 12 vuoteen, altistus oli lähes sama kuin mitä aikuisilla saavutetaan annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

Linetsolidin systeeminen puhdistuma (ruumiinpainon perusteella) suurenee nopeasti enintään viikon ikäisillä vastasyntyneillä ensimmäisen elinviikon aikana. Siksi vuorokausiannostus 10 mg/kg kahdeksan tunnin välein tuottaa vastasyntyneille suurimman systeemisen linetsolidi-*l*tituksen ensimmäisenä syntymän jälkeisenä päivänä. Tämän annostuksen ei kuitenkaan odoteta aiheuttavan linetsolidin liiallista kertymistä elimistöön ensimmäisen elinviikon aikana, koska myös puhdistuma suurenee nopeasti samanaikaisesti.

Linetsolidin farmakokinetiikka 600 mg:n annoksen jälkeen oli nuorilla (12–17-vuotiailla) samankaltainen kuin aikuisilla. Siksi vuorokausiannostus 600 mg 12 tunnin välein tuottaa nuorille samanasteisen altistuksen kuin sama annostus aikuisille.

Pediatrisilla potilailla, joilla oli ventrikuloperitoneaalinen suntti ja joille annettiin linetsolidia 10 mg/kg joko 12 tai 8 tunnin välein, havaittiin vaihtelevia linetsolidipitoisuuksia aivoselkäydinnesteessä kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen. Terapeuttisia pitoisuuksia aivoselkäydinnesteessä ei saavutettu tai pystytty ylläpitämään. Siksi linetsolidin käyttöä ei suositella keskushermoston infektoita sairastavien pediatristen potilaiden empiriseen hoitoon.

Iäkkäät potilaat: Linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu merkitsevästi 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Naispotilaat: Jakautumistilavuus on naisilla hiukan pienempi kuin miehillä ja keskimääräinen puhdistuma on noin 20 % pienempi ruumiinpainon suhteen korjattuna. Linetsolidin pitoisuudet plasmassa ovat naisilla suuremmat, minkä voidaan osittain katsoa johtuvan eroista ruumiinpainossa. Koska linetsolidin keskimääräinen puoliintumisaika ei kuitenkaan ole merkitsevästi erilainen miehillä ja naisilla, sen pitoisuus plasmassa ei naisilla oletettavasti ylitä huomattavasti pitoisuuksia, jotka tiedetään hyvin siedetyiksi, eikä annosta tarvitse siksi muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Linetsolidi heikensi urosrottien hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä, kun altistus oli samaa tasoa kuin ihmisellä. Nämä vaikutukset olivat sukukypsillä eläimillä korjautuvia. Sen sijaan nuorilla eläimillä, joita hoidettiin linetsolidilla lähes koko niiden sukupuolisen kypsyminenajan ajan, nämä vaikutukset eivät korjaantuneet. Täysikasvuissa urosroilla havaittiin rakenteellisia poikkeavuuksia kivesten siittiöissä sekä lisäkivesten epiteelisolujen hypertrofiaa ja hyperplasiaa. Linetsolidi näytti vaikuttavan rotan siittiösolujen kypsymiseen. Testosteronilisillä ei ollut vaikutusta linetsolidin välittämien hedelmällisyysvaikutuksiin. Lisäkivesten hypertrofiaa ei havaittu koirilla, joita hoidettiin yhden kuukauden ajan, vaikka muutokset eturauhasen, kivesten ja lisäkivesten painoissa olivatkin ilmeisiä.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä linetsolidin teratogeenisuudesta altistustasoilla, jotka olivat hiirillä neljä kertaa suuremmat ja rotilla yhtä suuret kuin ihmisellä. Samat linetsolidipitoisuudet olivat kuitenkin toksisia tiineille hiirille, ja niihin liittyi alkiokuolemien lisääntymistä, mukaan lukien koko poikueen menetyksiä, sikiöpainon pienenemistä ja tutkimuksissa käytetyn hiirikannan normaaliin geneettiseen alttiuteen liittyvien rintalastan poikkeavuuksien pahentumista. Rotilla todettiin lievää emotoksisuutta altistustasoilla, jotka olivat alhaisemmat kuin kliinisessä altistuksessa. Lisäksi todettiin lievää sikiötoksisuutta, joka ilmeni sikiöpainon pienenemisenä, rintalastan segmenttien puutteellisena luutumisenä, poikasten eloonjääneisyyden heikentymisenä ja lievinä kypsymisviiveinä. Kun nämä samat poikaset paritettiin, esiintyi korjaantuvaa ja annoksesta riippuvaista implantaatiota edeltävien menetysten (pre-implantation loss) lisääntymistä ja siihen liittyvää vastaavaa hedelmällisyyden heikkenemistä. Kaniineilla sikiöpaino pieneni vain kun emolla ilmeni toksisuutta (kliiniset löydökset, vähentynyt painonnousu ja ravinnon nauttiminen) matalilla altistustasoilla, jotka olivat 0,06-kertaisia verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen AUC-arvojen perusteella. Kaniini on eläinlajina tunnetusti herkkä antibioottien vaikutuksille.

Linetsolidi ja sen metaboliitit kulkeutuvat imettävien rottien rintamaitoon, ja maidosta mitatut pitoisuudet olivat suurempia kuin pitoisuudet emon plasmassa.

Linetsolidi suppressoi luuydintä korjaantuvasti rotilla ja koirilla.

Kun rotille annettiin 80 mg/kg/vrk linetsolidia suun kautta 6 kuukauden ajan, todettiin lonkkahermoissa aksonien korjaantumatononta minimaalista tai lievää rappeutumista. Tällä annostasolla todettiin lonkkahermon minimaalista rappeutumista myös yhdellä uroksella 3 kuukauden kohdalla tehdyssä ruumiinavauksessa. Näyttöä näköhermon rappeutumisesta etsittiin sensitiivisellä morfologisella arvioinnilla perfuusiolla fiksoiduista kudoksista. Kuuden kuukauden annon jälkeen näköhermon minimaalinen tai kohtalainen rappeuma oli ilmeinen kahdella urosrotalla kolmesta, mutta suora yhteys lääkkeeseen oli epäselvä löydöksen akuutin luonteen ja epäsymmetrisen jakautumisen vuoksi. Todettu näköhermon rappeuma oli mikroskooppisessa tutkimuksessa verrattavissa näköhermon spontaaniin toispuoleiseen rappeumaan, jota on ilmoitettu iäkkäillä rotilla ja joka voi johtua tavallisen taustamuutoksen pahenemisesta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun erityiseen vaaraan ihmiselle kuin mitä muualla tässä valmisteyhteenvedossa on esitetty. Karsinogeenisuus-/onkogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska linetsolidia käytetään vain lyhyen aikaa ja koska se ei ole ollut genotoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Maissitärkkelys

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Hydroksipropyyliselluloosa (tyyppi EF)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (3 mPas)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC//Alumiini): 10, 20 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 33189

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 01.10.2015

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28.08.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linezolid Krka 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg linezolid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit till nästan vit, oval, aningen bikonvex filmdragerad tablett. Tablettens dimension: 18 x 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nosokomial pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni

Linezolid Krka är avsett för vuxna för behandling av samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni när dessa med säkerhet eller sannolikt orsakas av känsliga grampositiva bakterier. Vid fastställande av om Linezolid Krka är en lämplig behandling skall hänsyn tas till resultaten av mikrobiologiska analyser och information om prevalensen av antibiotikaresistens bland grampositiva bakterier. (Se avsnitt 5.1 för uppgift om aktuella organismer).

Linezolid är inte aktivt mot infektioner förorsakade av gramnegativa patogener. Specifik behandling mot gramnegativa organismer ska sättas in samtidigt om en gramnegativ patogen har dokumenterats eller misstänks.

Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.4).

Linezolid Krka är avsett för vuxna för behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner endast när mikrobiologiska tester har fastställt att infektionen har orsakats av känsliga grampositiva bakterier.

Linezolid är inte aktivt mot infektioner orsakade av gramnegativa patogener. Linezolid ska användas till patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner och med känd eller möjlig samtidig infektion med gramnegativa organismer endast om annan behandling inte finns tillgänglig (se avsnitt 4.4). Under dessa omständigheter skall behandling mot gramnegativa organismer sättas in samtidigt.

Linezolidbehandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist såsom klinisk mikrobiolog eller infektionsläkare.

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibakteriella preparat skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Linezolid Krka filmdragerade tabletter kan användas som initial behandling. Patienter som inleder behandlingen parenteralt kan övergå till oral behandling när detta är kliniskt indicerat. Vid sådan övergång krävs ingen dosjustering eftersom linezolid har en oral biotillgänglighet på nära 100 %.

Rekommenderad dosering och behandlingstid för vuxna:

Behandlingstiden är beroende av den aktuella patogena organismen, infektionens lokalisation och svårighetsgrad, samt av patientens kliniska svar på behandlingen.

Följande rekommenderade behandlingstider avspeglar de tider som använts vid kliniska prövningar. Kortare behandlingstider kan vara lämpliga för vissa infektionstyper, men har ej utvärderats vid kliniska prövningar.

Den längsta behandlingstiden är 28 dagar. Säkerhet och effekt vid användning av linezolid under längre tid än 28 dagar har ej fastställts (se avsnitt 4.4).

Vid infektioner som är förknippade med samtidig bakteriemi krävs ingen ökning av den rekommenderade dosen eller behandlingstiden.

Doseringsrekommendationerna för de filmdragerade tabletterna är enligt följande:

Infektioner	Dosering	Behandlingstid
Nosokomial pneumoni	600 mg två gånger	10–14 dagar i följd
Samhällsförvärd pneumoni	dagligen	
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	600 mg två gånger dagligen	

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för linezolid vid behandling av barn och ungdomar (< 18 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs (se punkt 4.4 och 5.2).

Patienter med svår njurinsufficiens (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min)

Ingen dosjustering behövs. Eftersom den kliniska signifikansen av högre exponeringsnivåer (upp till 10 gånger) för de två huvudmetaboliterna hos patienter med svår njurinsufficiens ej är känd, bör dock linezolid användas med särskild försiktighet till dessa patienter, och endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken.

Då ungefär 30 % av en dos linezolid elimineras under 3 timmars hemodialys bör linezolid administreras efter dialysbehandlingen hos sådana patienter. De huvudsakliga metaboliterna av linezolid elimineras i viss utsträckning vid hemodialys, men koncentrationerna av dessa metaboliter är fortfarande avsevärt högre efter dialys än hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens.

Linezolid bör därför användas med särskild försiktighet vid behandling av patienter med svår njurinsufficiens som behandlas med dialys, och endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken.

I nuläget saknas erfarenheter rörande linezolidbehandling av patienter som genomgår kontinuerlig ambulering peritonealdialys (CAPD) eller alternativa behandlingsformer för njursvikt (annat än hemodialys).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs. Det finns dock endast begränsade kliniska data och linezolid bör användas till patienter med nedsatt leverfunktion endast när den förväntade nyttan av behandlingen bedöms väga upp den teoretiska risken (se punkt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Den rekommenderade dosen av linezolid bör administreras oralt två gånger dagligen.

Administreringsväg: oral användning.

De filmdragerade tablettorna kan intas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Linezolid bör ej ges till patienter som behandlas med läkemedel som hämmar monoaminoxidasa A eller B (t.ex. fenelzin, isocarboxacid, selegilin, moklobemid) eller som under de föregående två veckorna tagit ett sådant läkemedel.

Såvida inte resurser för noggrann observation av patienten och övervakning av patientens blodtryck finns tillgängliga bör linezolid ej ges till patienter vid följande kliniska tillstånd eller vid följande samtidig medicinering:

- Patienter med obehandlad hypertoni, feokromocytom, carcinoid, tyreotoxikos, bipolär depression, schizoaffectiv störning, akut förvirringstillstånd.
- Patienter som tar något av följande läkemedel: serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4), tricykliska antidepressiva medel, serotonin 5-HT₁-receptoragonister (triptaner), sympatomimetiska medel med direkt eller indirekt verkan (inklusive adrenerga bronkodilaterare, pseudoefedrin och fenylpropanolamin), vasopressiva medel (t.ex. epinefrin, norepinefrin), dopaminerga medel (t.ex. dopamin, dobutamin), petidin eller buspiron.

Data från djurförsök tyder på att linezolid och dess metaboliter kan passera över till modersmjölk. Amning bör således avbrytas innan linezolid administreras och amningsuppehåll göras under hela behandlingstiden (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Myelosuppression (inkluderande anemi, leukopeni, pancytopeni och trombocytopeni) har rapporterats hos patienter som behandlas med linezolid. I de fall där utgången är känd, när behandlingen med linezolid avbröts, har de påverkade hematologiska parametrarna återgått till de nivåer som förelåg före behandlingen. Risken för dessa effekter förefaller ha samband med behandlingstiden. Äldre patienter som behandlas med linezolid kan löpa större risk att uppleva blodsjukdom jämfört med yngre patienter. Trombocytopeni kan uppträda oftare hos patienter med svår njurinsufficiens, oavsett om de behandlas med dialys eller ej, och hos patienter med måttlig till svår leverinsufficiens. Därför rekommenderas en noggrann övervakning av blodstatus hos patienter som har anemi, granulocytopeni eller trombocytopeni, patienter som får samtidig medicinering som kan sänka hemoglobinnivån, övriga blodvärden eller inverka negativt på antal trombocyter eller trombocytfunktionen, patienter som har svår njurinsufficiens eller måttlig till svår leverinsufficiens, och patienter som behandlas under längre tid än 10–14 dagar. Till sådana patienter bör linezolid endast ges under förutsättning att deras hemoglobinnivåer, blodvärden och trombocytantal kan övervakas noggrant.

Om signifikant myelosuppression uppträder under behandling med linezolid bör terapin avbrytas om det inte bedöms vara absolut nödvändigt att fortsätta med behandlingen. I sådana fall skall blodstatus övervakas noggrant och lämpliga behandlingsåtgärder sättas in.

Dessutom rekommenderas att fullständig blodstatus (inklusive hemoglobinnivån, trombocyt- och leukocyttal samt differentialräkning av leukocyter) kontrolleras varje vecka hos patienter som behandlas med linezolid, oavsett blodstatus före behandlingen.

I studier av s.k. ”compassionate use” rapporterades allvarlig anemi oftare hos patienter som behandlades med linezolid under längre tid än den maximalt rekommenderade behandlingstiden 28 dagar. Dessa patienter behövde oftare få blodtransfusion. Fall av anemi som krävde blodtransfusion har också rapporterats efter lansering av produkten, oftast hos patienter som behandlats mer än 28 dagar.

Fall av sideroblastisk anemi har rapporterats efter lansering av läkemedlet. I de fall där tiden för uppkomsten av anemin var känd hade de flesta patienterna behandlats med linezolid mer än 28 dagar. De flesta patienterna tillfrisknade helt eller delvis då behandlingen med linezolid avbröts med eller utan behandling av anemin.

Obalans i mortalitet i klinisk prövning med kateterrelaterade, grampositiva septikemier

I en öppen klinisk prövning med allvarligt sjuka patienter med infektioner i anslutning till intravaskulära katetrar iaktogs en överdödlighet hos patienter som behandlades med linezolid, jämfört med vankomycin/dikloxacillin/oxacillin [78/363 (21,5 %) jämfört med 58/363 (16,0 %)]. Den faktor som huvudsakligen påverkade mortaliteten var förekomst av infektion av grampositiva bakterier vid studiestarten. Mortaliteten var nästan densamma i de båda behandlingsarmarna hos patienter med infektioner förorsakade enbart av grampositiva organismer (odds-kvot 0,96; 95 % konfidensintervall: 0,58–1,59) men var signifikant högre ($p = 0,0162$) i linezolidarmen hos patienter med någon annan patogen eller ingen patogen vid studiestarten (odds-kvot 2,48; 95 % konfidensintervall: 1,38–4,46). Den största skillnaden inträffade under behandling och inom sju dagar efter att behandlingen avslutats. Fler patienter i linezolidarmen förvärvade gramnegativa patogener under prövningen och avled av infektioner förorsakade av gramnegativa patogener och av polymikrobiella infektioner jämfört med den andra behandlingsarmen. Därför bör linezolid endast användas vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner med känd eller möjlig samtidig infektion orsakad av gramnegativa organismer om det inte finns någon annan behandling tillgänglig (se avsnitt 4.1). Vid dessa tillfällen skall behandling mot gramnegativa organismer sättas in samtidigt.

Antibiotikaassocierad diarré och kolit

Antibiotikaassocierad diarré och antibiotikaassocierad kolit, inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-associerad diarré, har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive linezolid, och varierar i allvarlighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att beakta denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under och efter behandling med linezolid. Om antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive linezolid, avbrytas och adekvata åtgärder påbörjas omedelbart. Läkemedel som hämmar tarmperistaltiken är kontraindicerat i denna situation.

Mjölksyraacidosis

Mjölksyraacidosis har rapporterats under användning med linezolid. Patienter som utvecklar symtom på metabolisk acidosis som återkommande illamående eller kräkningar, magsmärtor, låga bikarbonatnivåer eller hyperventilering under behandling med linezolid kräver omedelbar läkarvård. Om mjölksyraacidosis inträffar ska nyttan av fortsatt behandling med linezolid vägas mot den potentiella risken.

Mitokondriell dysfunktion

Linezolid hämmar den mitokondriella proteinsyntesen. Biverkningar så som mjölksyraacidosis, anemi eller neuropati (optikus eller perifer) kan inträffa som ett resultat av denna hämning och dessa symtom är mer vanliga då läkemedlet ges under mer än 28 dagar.

Serotonergt syndrom

Spontana fall av serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och opioider (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av linezolid och serotonerga medel är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3) förutom då samtidig administrering är absolut nödvändigt. I dessa fall ska patienterna noga övervakas för tecken och symtom på serotonergt syndrom såsom kognitiv dysfunktion, hyperpyrexia, hyperreflexi och inkoordination. Om tecken eller symtom uppstår bör läkaren överväga att avsluta den ena eller båda behandlingarna. Om behandlingen med det samtidigt administrerade serotonerga medlet avslutas kan utsättningssymtom förekomma.

Hyponatremi och SIADH

Hyponatremi och/eller inadekvat ADH-sekretion (SIADH) har observerats hos vissa patienter som behandlats med linezolid. Det rekommenderas att natriumnivåerna i serum övervakas regelbundet hos patienter med risk för hyponatremi, till exempel äldre patienter eller patienter som tar läkemedel som kan sänka natriumnivåerna i blodet (t.ex. tiaziddiuretika som hydroklortiazid).

Perifer neuropati och optikusneuropati

Perifer neuropati så väl som optikusneuropati samt optikusneurit som i vissa fall lett till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med Linezolid Krka. Huvudsakligen gäller det patienter som behandlats under längre tid än den maximalt rekommenderade behandlingstiden på 28 dagar.

Alla patienter ska uppmanas att rapportera symptom på synförsämringar såsom förändrad synskärpa, förändrat färgseende, dimsyn eller synfältsdefekter. Undersökning bör omedelbart utföras om sådana symptom uppstår, med remiss till ögonläkare om så krävs. Om en patient tar Linezolid Krka under en längre period än den maximalt rekommenderade behandlingstiden på 28 dagar ska synen kontrolleras regelbundet.

Vid perifer neuropati eller optikusneuropati skall fortsatt behandling med Linezolid Krka vägas mot eventuella risker.

Det kan finnas en ökad risk för neuropatier då linezolid används av patienter som samtidigt använder eller tidigare har använt antimykobakteriella läkemedel mot tuberkulos.

Krampanfall

Krampanfall har rapporterats förekomma hos patienter som behandlas med Linezolid Krka. Hos de flesta av dessa fall fanns kramper i anamnesen eller riskfaktorer för kramper. Patienterna bör uppmanas att informera sin läkare om de har kramper i anamnesen.

Hämmare av monoaminoxidas

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv hämmare av monoaminoxidas (MAO). Vid de doser som används vid antibakteriell terapi uppträder dock inga antidepressiva effekter. Data gällande interaktioner och säkerhet vid användning av linezolid till patienter med underliggande tillstånd och/eller vid samtidig medicinering med läkemedel som kan innebära risk för MAO-hämning är begränsade. Linezolid rekommenderas därför ej för användning under sådana omständigheter, såvida inte noggrann övervakning av patienten kan ske (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Användning med tyraminrika livsmedel

Patienter bör avrådas från att förtära större mängder tyraminrika livsmedel (se avsnitt 4.5).

Superinfektion

Effekterna av behandling med linezolid på normalfloran har ej utvärderats i kliniska prövningar.

Användning av antibiotika kan ibland ge upphov till tillväxt av motståndskraftiga organismer. Under kliniska prövningar fick till exempel cirka 3 % av patienterna en läkemedelsrelaterad candidainfektion vid de rekommenderade doserna av linezolid. Om superinfektion uppträder under behandlingen vidtas lämpliga åtgärder.

Special populationer

Linezolid bör användas med särskild försiktighet till patienter med svår njurinsufficiens, och endast när den förväntade nyttan bedöms överstiga den teoretiska risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Linezolid bör ges till patienter med svår leverinsufficiens endast om den förväntade nyttan bedöms överstiga den teoretiska risken (se punkt 4.2 och 5.2).

Nedsättning av fertilitet

Hos vuxna hanrättor som utsattes för ungefär samma nivåer som de förväntade nivåerna hos människa, minskade linezolid reversibelt fertiliteten och framkallade onormal spermiemorfologi. Det finns inga uppgifter om linezolid eventuella effekter på mannens reproduktionssystem (se avsnitt 5.3).

Kliniska prövningar

Säkerhet och effekt vid användning av linezolid under längre tid än 28 dagar har ej fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar har inte inkluderat patienter med diabetiska fotsår, trycksår eller ischemiska sår, svåra brännskador eller gangrän. Det finns således begränsad erfarenhet av behandling med linezolid vid dessa tillstånd.

Linezolid Krka innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hämmare av monoaminoxidas

Linezolid är en reversibel, icke-selektiv hämmare av monoaminoxidas (MAO). Data gällande interaktioner och säkerhet vid användning av linezolid till patienter vid samtidig medicinering med läkemedel som kan innebära risk för MAO-hämning är begränsade. Linezolid rekommenderas därför ej för användning under sådana omständigheter, såvida inte noggrann övervakning av patienten kan ske (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Potentiella interaktioner resulterande i ökning av blodtrycket

Hos friska frivilliga med normalt blodtryck förstärkte linezolid de blodtrycksökningar som orsakades av pseudoefedrin och fenylpropanolaminhydroklorid. Samtidig administrering av linezolid och antingen pseudoefedrin eller fenylpropanolamin gav genomsnittliga ökning av det systoliska blodtrycket på omkring 30-40 mmHg, jämfört med 11-15 mmHg vid administrering av enbart linezolid, 14-18 mmHg vid administrering av enbart pseudoefedrin eller fenylpropanolamin och 8-11 mmHg vid administrering av placebo. Inga liknande studier har gjorts på försökspersoner med förhöjt blodtryck. Vid samtidig administrering av linezolid och läkemedel med vasopressiv verkan, inklusive dopaminerga medel, rekommenderas att dessa titreras noggrant för att uppnå önskad verkan.

Möjliga serotonerga interaktioner

Den möjliga läkemedelsinteraktionen med dextrometorfan undersöktes hos friska frivilliga. Försökspersonerna fick dextrometorfan (två doser om 20 mg med 4 timmars mellanrum) med eller utan linezolid. Inga tecken på serotonergt syndrom (förvirring, delirium, oro, darrningar, rodnad, svettningar, hög feber) har noterats hos de friska försökspersoner som fått linezolid och dextrometorfan.

Erfarenhet efter marknadsföring av produkten: en rapport har inkommit där en patient erfarit symptom liknande dem vid serotonergt syndrom vid intag av linezolid och dextrometorfan. Symptomen upphörde vid utsättande av båda läkemedlen.

Under klinisk användning av linezolid tillsammans med serotonerga medel, inklusive antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåteruptagshämmare (SSRI) och opioider har fall med serotonergt syndrom rapporterats. Eftersom samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) ska hanteringen av patienter som kräver samtidigt behandling med linezolid och serotonerga medel ske såsom beskrivet i avsnitt 4.4.

Användning med tyraminrika livsmedel

Ingen signifikant blodtryckshöjning uppmättes hos försökspersoner som fick både linezolid och mindre än 100 mg tyramin. Detta tyder på att det enbart är nödvändigt att undvika förtäring av stora

mängder mat och dryck med högt tyramininnehåll (t.ex. lagrad ost, jästextrakt, odestillerade alkoholdrycker och fermenterade sojaprodukter, exempelvis sojasås).

Läkemedel metaboliserade via cytokrom P-450

Linezolid metaboliseras ej mätbart genom cytokrom P-450-systemet (CYP) och hämmar inga av de kliniskt signifikanta CYP-isoformerna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) hos människa. Linezolid inducerar ej heller P450-isozymer hos råtta. Det finns således ingen anledning att förvänta sig CYP450-inducerade läkemedelsinteraktioner i samband med linezolid.

Rifampicin

Effekten av rifampicin på farmakokinetiken för linezolid studerades hos sexton friska frivilliga vuxna män som erhöll 600 mg linezolid två gånger dagligen i 2,5 dagar med samt utan rifampicin 600 mg en gång dagligen i 8 dagar. Rifampicin minskade C_{max} och AUC för linezolid i medeltal med 21 % [90 % CI, 15,27] respektive 32 % [90 % CI, 27,37]. Mekanismen för denna interaktion samt den kliniska relevansen är okänd.

Warfarin

När warfarin tillfördes under linezolidbehandling vid steady state inträffade en 10-procentig minskning i det genomsnittliga maximala INR-värdet och en 5-procentig minskning av arean under kurvan (AUC) för INR. Data från patienter som fått warfarin och linezolid är otillräckliga för att avgöra om dessa resultat har någon klinisk signifikans.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av linezolid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för människa föreligger. Linezolid bör ej användas under graviditet om det inte är uppenbart nödvändigt, dvs. endast om den potentiella nyttan överstiger den teoretiska risken.

Amning

Data från djurförsök tyder på att linezolid och dess metaboliter kan passera över till modersmjölk. Amning bör således avbrytas innan linezolid administreras och amningsuppehåll göras under hela behandlingstiden.

Fertilitet

I djurstudier orsakade linezolid minskad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör upplysas om risken för yrsel eller symtom på nedsatt syn (som beskrivet i avsnitt 4.4 och 4.8) vid användning av linezolid och avrådas från att framföra fordon och använda maskiner om något av dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

I nedanstående tabell redovisas biverkningar med frekvens baserad på data för alla orsaker från kliniska studier som inkluderade mer än 6 000 vuxna patienter som behandlades med de rekommenderade linezoliddoserna i upp till 28 dagar.

De vanligast förekommande var diarré (8,9 %), illamående (6,9 %), kräkningar (4,3 %), huvudvärk (4,2 %).

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningar som ledde till terapiavbrott var huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar. Cirka 3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av en läkemedelsrelaterad biverkning.

Ytterligare biverkningar som har rapporterats efter marknadsintroduktion anges i tabellen som ”ingen känd frekvens”, eftersom frekvensen inte kan beräknas från tillgängliga data.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med linezolid med följande frekvenser:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorgan-klass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svamp-infektioner	antibiotika-associerad kolit, inklusive pseudo-membranös kolit*, vaginit			
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni*, anemi*†	pancytopeni*, leukopeni*, neutropeni, eosinofili	sideroblastisk anemi*		myelosuppression*
Immunsystemet			anafylaxi		
Metabolism och nutrition		hyponatremi	mjölksyraacid os*		
Psykiska störningar	insomnia				
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, smakförändringar (metallsmak), yrsel	kramper*, perifer neuropati*, hypestesi, parestesi			serotonergt syndrom**
Ögon		optikusneuropati*, dimsyn*	förändringar i synfältet*		optikusneurit*, synförlust*, förändrad synskärpa*, förändringar i färgseende*
Öron och balansorgan		tinnitus			
Hjärtat		arytmi (takykardi)			
Blodkärl	hypertension	transitoriska ischemiska attacker, flebit, tromboflebit			
Magtarm-	diarré,	pankreatit,	ytliga		

Systemorgan- klass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
kanalen	illamående, kräkningar, lokaliserad eller generell buksmärta, förstoppning, dyspepsi	gastrit, utspänd buk, muntorrhet, glossit, lös avföring, stomatit, missfärgning eller annan påverkan på tungan	missfärgningar av tänderna		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktions värden; förhöjt ASAT, ALAT eller alkaliskt fosfatas	förhöjt totalt bilirubin			
Hud och subkutan vävnad	pruritus, utslag	angioödem, urtikaria, dermatit, bullös dermatit, svettningar	toxisk epidermal nekrolys [#] , Stevens- Johnsons syndrom [#] , överkänslig- hetsreaktioner, vaskulit		alopeci
Njurar och urinvägar	förhöjt BUN	njursvikt, förhöjt kreatinin, polyuri			
Reproduktions- organ och bröstkörtel		vulvovaginal dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	feber, lokaliserad smärta	frossa, matthet, smärta vid injektionsstället, ökad törst			

Systemorgan- klass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Undersökningar	<u>Kemiska värden</u> Förhöjt LDH, kreatinkinas, lipas, amylas eller glukos (ej fasteglukos). Sänkt totalprotein, albumin, natrium eller kalcium. Ökning eller sänkning av kalium eller bikarbonat. <u>Hematologiska värden</u> Ökning av neutrofila eller eosinofila leukocyter. Minskat hemoglobin, hematokrit eller röda blodkroppar. Ökat eller minskat trombocytal eller leukocytal.	<u>Kemiska värden</u> Ökning av natrium eller kalcium. Sänkt blodglukos (ej fasteglukos). Ökning eller minskning av klorid. <u>Hematologiska värden</u> Ökat retikulocytal. Minskat antal neutrofiler.			

* Se avsnitt 4.4

** Se avsnitt 4.3 och 4.5

Biverkningsfrekvens beräknad med "The Rule of 3"

† Se nedan

Följande biverkningar av linezolid bedömdes som allvarliga i sällsynta fall: lokaliserad buksmärta, TIA (transitoriska ischemiska attacker) och hypertoni.

† Under kontrollerade kliniska prövningar där linezolid gavs i upp till 28 dagar rapporterades anemi hos 2,0 % av patienterna. I ett "compassionate use"-program med patienter med livshotande infektioner och bakomliggande sjukdomar, utvecklades anemi hos 2,5 % (33/1 326) av de patienter som behandlades ≤ 28 dagar, jämfört med 12,3 % (53/430) hos dem som behandlades > 28 dagar.

Andelen patienter som utvecklade behandlingsrelaterad allvarlig anemi och behövde blodtransfusion var 9 % (3/33) för dem som behandlades ≤ 28 dagar och 15 % (8/53) hos dem som behandlades > 28 dagar.

Pediatrik population

Säkerhetsdata från kliniska studier baserade på mer än 500 pediatrika patienter (från nyfödd till 17 års ålder) tyder inte på att säkerhetsprofilen för linezolid skiljer sig åt mellan pediatrika och vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Någon specifik antidot är ej känd.

Inga fall av överdosering har rapporterats. Följande information kan dock vara användbar:

Understödjande behandling rekommenderas tillsammans med upprätthållande av den glomerulära filtrationen. Cirka 30 % av en linezolid-dos elimineras under 3 timmars hemodialys, men data saknas rörande elimination genom peritoneal dialys eller hemoperfusion. Linezolidens två huvudmetaboliter elimineras även dessa i viss utsträckning genom hemodialys.

Toxiska reaktioner i form av minskad aktivitet och ataxi har observerats hos råttor efter administrering av 3 000 mg linezolid/kg/dygn. Hundar uppvisade efter en dos av 2 000 mg/kg/dygn kräkningar och darrningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX08.

Verkningsmekanism

Linezolid är ett syntetiskt, antibakteriellt medel som tillhör en ny klass av antibiotika, oxazolidinonerna. Linezolid är verksamt *in vitro* mot aeroba grampositiva bakterier och anaeroba mikroorganismer. Linezolid hämmar selektivt den bakteriella proteinsyntesen via en unik verkningsmekanism. Specifikt binder linezolid till en plats på bakteriens ribosomer (23S på 50S-subenheten) och förhindrar bildningen av ett funktionellt 70S initieringskomplex, som är en viktig komponent i translationsprocessen.

Den postantibiotiska effekten (PAE) hos linezolid mot *Staphylococcus aureus in vitro* var omkring 2 timmar. Vid mätning i djurmodeller, var de *in vivo* postantibiotiska effekterna 3,6 och 3,9 timmar för *Staphylococcus aureus* respektive *Streptococcus pneumoniae*. I djurförsök var den avgörande effektparametern den tid då plasmanivån av linezolid översteg den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) för den infekterande mikroorganismen.

Brytpunkter

Brytpunkter för minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för stafylokocker samt enterokocker till Känslig ≤ 4 mg/l och Resistent > 4 mg/l. För streptokocker (inklusive *S. pneumoniae*) har brytpunkter fastställts till Känslig ≤ 2 mg/l och Resistent > 4 mg/l.

Icke artrelaterade MIC-brytpunkter har fastställts till Känslig ≤ 2 mg/l och Resistent > 4 mg/l. Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts i huvudsak baserat på PK/PD data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. Dessa brytpunkter är avsedda endast för organismer där specifik brytpunkt inte har fastställts men inte för arter där känslighetstestning inte rekommenderas.

Antibakteriellt spektrum

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för särskilda species och lokal information om resistensmönster är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör inhämtas när det lokala resistensmönstret är sådant att substansens användbarhet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

Kategori
<u>Känsliga organismer</u> Grampositiva aerobers: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> * Koagulasnegativa stafylokocker <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Grupp C-streptokocker Grupp G-streptokocker Grampositiva anaerobers: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus</i> -arter
<u>Resistenta organismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -arter <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> -arter

*Klinisk effekt har påvisats för känsliga isolat på godkända kliniska indikationer.

Även om linezolid *in vitro* visar viss aktivitet mot *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* och *Mycoplasma pneumoniae*, är data otillräckliga för att påvisa klinisk effekt.

Resistens

Korsresistens

Linezolidens verkningsmekanism skiljer sig från andra klasser av antibiotika. *In vitro* studier med kliniska isolat (inklusive meticillinresistenta stafylokocker, vancomycinresistenta enterokocker, och penicillin- och erytromycinresistenta streptokocker) tyder på att linezolid vanligen är aktivt mot organismer som är resistenta mot en eller flera andra klasser av antibiotika.

Resistens mot linezolid är associerad med punktmutationer i 23S rRNA.

I likhet med andra antibiotika som används för behandling av patienter med svårbehandlade infektioner och/eller under långa behandlingsperioder, har en minskning av känsligheten noterats med linezolid. Resistens mot linezolid har rapporterats för enterokocker, *Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker. Resistensen har vanligtvis uppkommit i samband med förlängda behandlingsskurer och i närvaro av protesmaterial eller icke dränerade abscesser. När antibiotikaresistenta organismer påträffas i sjukhusmiljö är det viktigt att betona vikten av riktlinjer för infektionskontroll.

Information från kliniska prövningar

Studier på den pediatrika populationen:

I en öppen studie jämfördes behandlingseffekten av linezolid (10 mg/kg var 8:e timme) med vankomycin (10–15 mg/kg var 6:e till 24:e timme) hos barn från födseln upp till 11 års ålder infekterade med misstänkt eller bevisat resistenta grampositiva patogener (inklusive nosokomial lunginflammation, komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, kateterrelaterad bakteremi, bakteremi av okänd härkomst och andra infektioner). I den evaluerbara populationen sågs en utläkning på 89,3 % (134/150) och 84,5 % (60/71) för linezolid respektive vankomycin (95 % CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Linezolid innehåller främst (s)-linezolid, som är biologiskt aktivt och som metaboliseras till inaktiva derivat.

Absorption

Linezolid absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 2 timmar efter dosering. Linezolid's absoluta orala biotillgänglighet (undersökt i en crossover-studie med orala och intravenösa doser) är fullständig (cirka 100 %). Absorptionen påverkas ej påtagligt av föda och absorptionen av den orala suspensionen motsvarar den som uppnås med de filmdragerade tabletterna.

Plasmakoncentrationen, C_{\max} och C_{\min} (medelvärde och [standardavvikelse]), vid steady state efter intravenösa doser om 600 mg två gånger dagligen har fastställts till 15,1 [2,5] mg/l respektive 3,68 [2,68] mg/l.

I en annan studie efter orala doser om 600 mg två gånger dagligen till steady state fastställdes C_{\max} och C_{\min} till 21,2 [5,8] mg/l respektive 6,15 [2,94] mg/l. Steady state uppnås andra behandlingsdygnet.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state är i genomsnitt 40-50 liter hos friska vuxna och motsvarar ungefär kroppens totala vattenmängd. Bindningen till plasmaproteiner är omkring 31 % och är ej koncentrationsberoende.

Koncentrationen linezolid i olika kroppsvätskor vid upprepad dosering har bestämts hos ett begränsat antal frivilliga. Kvoten mellan koncentrationen linezolid i saliv och plasma var 1,2:1,0 och mellan svett och plasma 0,55:1,0. Kvoten för lungornas epitelcellsvätska respektive alveolarvätska var 4,5:1,0 respektive 0,15:1,0, vid mätning av C_{\max} vid steady state. I en mindre studie på försökspersoner med ventrikuloperitoneal shunt och huvudsakligen icke-inflammerade hjärnhinnor var kvoten av linezolidkoncentrationen i cerebrospinalvätska respektive plasma 0,7:1,0 vid C_{\max} efter upprepad dosering av linezolid.

Metabolism

Linezolid metaboliseras huvudsakligen genom oxidation av morfolinringen, vilket främst resulterar i bildandet av två inaktiva karboxylsyra-derivat med öppen ring, aminoetoxiättiksyra-metaboliten (PNU-142300) och hydroxyetyl-glycin-metaboliten (PNU-142586). Hydroxyetyl-glycin-metaboliten (PNU-142586) är den dominerande metaboliten hos människa och förmodas uppkomma genom en icke-enzymatisk process. Aminoetoxiättiksyra-metaboliten (PNU-142300) förekommer i mindre mängd. Även andra mindre viktiga, inaktiva metaboliter har karakteriserats.

Eliminering

Hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens utsöndras linezolid vid steady state i huvudsak i urinen i form av metaboliterna PNU-142586 (40 %), moderssubstansen (30 %) och PNU-142300 (10 %). Medan praktiskt taget inget av moderssubstansen kan ses i feces, återfinns ungefär 6 % och 3 % av varje dos i form av PNU-142586 respektive PNU-142300 i feces.

Halveringstiden för linezolid är i genomsnitt 5–7 timmar.

Av linezolid's totala clearance utgörs ungefär 65 % av icke-renalt clearance. En viss grad av icke-linjäritet ses vid ökade doser av linezolid, vilket verkar bero på ett lägre renalt och icke-renalt

clearance vid högre koncentrationer av linezolid. Skillnaden är emellertid liten och avspeglas ej i den faktiska halveringstiden.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion: Hos patienter med svår njurinsufficiens (dvs. med kreatininclearance < 30 ml/min) ökade exponeringen för linezolidens två huvudmetaboliter i plasma med 7–8 gånger efter engångsdoser på 600 mg. Dock skedde ingen ökning av AUC för moderssubstanten. Även om de huvudsakliga metaboliterna av linezolid i viss utsträckning elimineras genom hemodialys, är plasmanivåerna av metaboliterna efter engångsdoser på 600 mg hos dessa patienter fortfarande avsevärt högre efter dialys, än hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens.

Den maximala plasmakoncentrationen av de två huvudmetaboliterna efter flera dagars dosering var ungefär 10 gånger högre hos 24 patienter med svår njurinsufficiens, varav 21 patienter på regelbunden hemodialys, än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen av linezolid påverkades ej.

Den kliniska betydelsen av dessa observationer har ännu ej fastställts, eftersom data rörande säkerheten är begränsade (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion: Begränsade data tyder på att farmakokinetiken för linezolid, PNU-142300 och PNU-142586 är oförändrad hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh klass A eller B). Farmakokinetiken för linezolid hos patienter med svår leverinsufficiens (dvs. Child-Pugh klass C) har ej analyserats. Någon avgörande förändring i metabolismen vid nedsatt leverfunktion förväntas dock ej eftersom linezolid metaboliseras via en icke-enzymatisk process (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population (< 18 år): Data om säkerhet och effekt för linezolid vid behandling av barn och ungdomar (< 18 år) är begränsade och därför rekommenderas inte behandling med linezolid till denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2). Ytterligare studier behövs för att kunna fastställa säkra och effektiva doseringsrekommendationer. Farmakokinetiska studier tyder på att clearance av linezolid (räknat per kg kroppsvikt) är högre hos barn (1 vecka till 12 år) än hos vuxna efter enkel- och upprepad dosering. Clearance minskar dock med ökande ålder.

Hos barn, 1 vecka till 12 år gamla, gav en administrering av 10 mg/kg kroppsvikt dagligen var 8:e timme, en exponering som motsvarade 600 mg två gånger dagligen hos vuxna.

Hos nyfödda, upp till 1 vecka gamla barn, ökar systemisk clearance av linezolid snabbt (räknat per kg kroppsvikt) under den första levnadsveckan. Exponeringen hos nyfödda som behandlas med 10 mg/kg kroppsvikt dagligen var 8:e timme, är därför störst under det första levnadsdygnet. Dock förväntas ingen överdriven ackumulering under 1:a levnadsveckan vid denna dosregim då clearance ökar snabbt under denna period.

Hos ungdom (12–17 år gamla) var linezolidens farmakokinetik jämförbar med den hos vuxna efter en dos om 600 mg. Exponeringen hos ungdomar som får 600 mg dagligen var 12:e timma är därför samma som den hos vuxna som fått samma dos.

Hos pediatrika patienter med ventrikuloperitoneal shunt som administrerades linezolid 10 mg/kg antingen var 12:e eller var 8:e timme, sågs varierande koncentrationer av linezolid i cerebrospinalvätskan (CSF) efter både enkeldos och multipla doser. Terapeutiska koncentrationer uppnåddes eller upprätthölls inte genomgående i cerebrospinalvätskan, därför rekommenderas inte linezolid som empirisk behandling av pediatrika patienter med infektioner i centrala nervsystemet.

Äldre patienter: Farmakokinetiken för linezolid är ej signifikant annorlunda hos patienter ≥ 65 .

Kvinnor: Kvinnor har en något mindre distributionsvolym än män och genomsnittligt clearance är reducerat med omkring 20 % efter korrigering för kroppsvikt. Plasmakoncentrationerna är högre hos kvinnor, vilket delvis kan förklaras med skillnader i kroppsvikt. Eftersom linezolid's genomsnittliga halveringstid emellertid ej skiljer sig signifikant mellan män och kvinnor förväntas plasmanivåerna hos kvinnor ej stiga över värtolererade nivåer. Dosjusteringar behöver således ej göras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Linezolid minskade fertiliteten och reproduktionsförmågan hos hanråttor vid exponeringsnivåer som ungefär motsvarar nivåerna hos människa. Hos könsmogna djur var dessa effekter reversibla, men hos unga djur som behandlades med linezolid under nästan hela sin sexuella mognadsperiod var dessa effekter ej reversibla. Hos vuxna hanråttor observerades onormal spermimorfologi i testiklarna samt epitelcellhypertrofi och hyperplasi i bitestiklarna. Linezolid föreföll påverka spermernas mognadsprocess hos råttor. Tillägg av testosteron hade ingen effekt på de linezolidmedierade effekterna på fertiliteten. Hypertrofi i bitestiklarna observerades ej hos hundar som behandlades under 1 månad, även om förändringar i organvikterna för prostata, testiklar och bitestiklar var tydliga.

Vid reproduktionstoxiska studier på mus och råttor konstaterades inga teratogena effekter vid exponeringsnivåer som var 4 gånger högre respektive lika höga som nivåerna hos människa. Hos möss orsakade samma koncentrationer av linezolid toxicitet hos moderdjur och var relaterade till ökad embryodödlighet, inklusive hela kullförluster, minskad fostervikt och en förstärkning av den normala genetiska tendensen till sternala variationer hos musstammen.

Hos råttor observerades en ringa toxicitet hos moderdjur vid exponeringsnivåer som var lägre än kliniska exponeringsnivåer. Viss fostertoxicitet i form av minskade födelsevikter och minskad ossifiering av bröst och revben, minskad överlevnad hos ungarna och lindriga mognadsfördröjningar observerades. Vid parning uppvisade dessa ungar en reversibel, dosrelaterad ökning av pre-implanteringsförluster med motsvarande minskning av fertiliteten.

Minskad fostervikt hos kanin inträffade endast vid förekomst av toxicitet hos moderdjur (kliniska tecken, reducerad kroppsviktökning och reducerat födointag) vid låg exponeringsnivå, 0,06 gånger jämfört med den förväntade exponeringen hos människa baserad på AUC. Denna djurart är känd för att vara känslig för effekten av antibiotika.

Linezolid och dess metaboliter utsöndras i modersmjölken hos digivande råttor, och de koncentrationer som uppmättes var högre än de i moderns plasma.

Linezolid orsakade reversibel myelosuppression hos råttor och hundar.

Vid peroral administrering av 80 mg/kg/dag till råttor i 6 månader observerades icke-reversibel, minimal till mild axonal degeneration av ischiasnerven; minimal degeneration av ischiasnerven observerades även hos 1 hane vid samma dosnivå vid en interimistisk nekropsi efter 3 månader. Noggranna morfologiska utvärderingar av perfusionsfixerad vävnad utfördes för att undersöka tecken på synnervsdegeneration. Minimal till måttlig synnervsdegeneration sågs hos 2 av 3 hanråttor efter 6 månaders dosering, men ett direkt samband med substansen är osäkert på grund av fyndens akuta karaktär och deras asymmetriska distribution. Den observerade synnervsdegenerationen liknade mikroskopiskt spontan ensidig synnervsdegeneration som rapporterats hos äldre råttor och kan utgöra en försämring av vanliga bakgrundsförändringar.

Prekliniska data, baserade på konventionella toxicitets- och genotoxicitetsstudier efter upprepad dosering, visar inga särskilda risker för människa utöver de som tidigare nämnts. Inga studier av carcinogena/onkogena egenskaper har genomförts med tanke på att doseringen pågår under kort tid och att ingen genotoxicitet har observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Cellulosa, mikrokristallin
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hydroxipropylcellulosa (typ EF)
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos (3 mPas)
Titandioxid (E171)
Makrogol 6000
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVDC//Aluminium): 10, 20, 30 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33189

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.10.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 28.08.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.2.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.