

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Mylan 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2 mg linetsolidia. Kukin 300 ml:n infuusiopussi sisältää 600 mg linetsolidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 0,38 mg natriumia.

300 ml infuusiopussi sisältää 114 mg natriumia.

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 48 mg glukoosia.

300 ml infuusiopussi sisältää 14,4 g glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Isotoninen, kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

Liuksen pH on 4,5–5,0.

Liuksen osmolaliteetti on 270–330 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume

Avohoitokeuhkokuume

Linetsolidi on tarkoitettu aikuisille avohoitokeuhkokuumeen ja sairaalakeuhkokuumeen hoitoon silloin, kun niiden tiedetään tai epäillään olevan linetsolidille herkkien grampositiivisten bakteerien aiheuttamia. Linetsolidihoidon sopivuutta määriteltäessä on otettava huomioon mikrobiologisten testien tulokset tai grampositiivisten bakteerien bakteerilääkeresistenssiä koskevat esiintyvyytiedot (ks. asianomaiset mikrobit kohdasta 5.1).

Linetsolidi ei ole aktiivinen gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamissa infektioissa. 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).

Linetsolidi 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 ole aktiivinen gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamissa infektioissa.

Linetsolidia tulee käyttää vain komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavalle potilaalle, jolla on todettu tai jolla voi olla samanaikainen gramnegatiivisen mikrobin aiheuttama infektio, vain silloin kun saatavilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.4). Näissä tilanteissa potilaalle on aloitettava samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Linetsolidihoito tulee aloittaa ainoastaan sairaalassa ja asiantuntevan erikoislääkärin, kuten mikrobiologin tai infektiolääkärin, konsultaation jälkeen.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitushoitona voidaan käyttää linetsolidi-infuusionestettä, -oraalisuspensiota tai kalvopäällysteisiä tabletteja.

Potilaat, joiden hoito aloitetaan parenteraalisella lääkemudolla, voidaan siirtää jompaankumpaan suun kautta otettavaan lääkemudoon, kun se on kliinisesti aiheellista. Annosta ei tarvitse tällöin muuttaa, koska suun kautta otetun linetsolidin biologinen hyötyosuus on noin 100 %.

Suosittelun annostus ja hoidon kesto aikuisilla :

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

Seuraavat suositukset hoidon kestosta perustuvat hoidon keston kliinisissä lääketutkimuksissa. Lyhyemmät hoito-ohjelmat voivat olla sopivia joissakin infektiotyypeissä, mutta niitä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Hoidon enimmäiskesto on 28 vuorokautta. Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokauden hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.4).

Suosittelua annostusta ei tarvitse suurentaa eikä hoitoa pidentää infektioiden, joihin liittyy samanaikainen bakteremia.

Annossuosituksien infuusionesteelle ja tableteille/rakeille oraalisuspensiota varten ovat täysin samat ja ne on esitetty alla:

| <i>Infektiot</i> | <i>Annostus</i> | <i>Hoidon kesto</i> |
|--|----------------------------------|-------------------------------|
| Sairalakeuhkokuume | 600 mg kahdesti | 10–14 peräkkäistä vuorokautta |
| Avohoitokeuhkokuume | vuorokaudessa | |
| Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot | 600 mg kahdesti vuorokaudessa | |

Pediatriset potilaat: Linetsolidin turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2 mutta suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

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 linetsolidin kahden päämetaboliitin lisääntyneen (jopa 10-kertaisen) altistuksen kliinistä merkitystä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei tunneta, linetsolidia tulee käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen näille potilaille ja vain silloin, kun hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitua riski.

Koska noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoituu 3 tunnin hemodialyysin aikana, linetsolidi tulisi antaa dialyysihoitoa saaville potilaille vasta dialyysin jälkeen. Linetsolidin päämetaboliitit poistuvat jossain määrin hemodialyysissä, mutta niiden pitoisuudet ovat silti huomattavasti suuremmat vielä

dialyysin jälkeenkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Linetsolidia tulee siksi käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville dialyysipotilaille ja vain silloin, kun linetsolidihoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski.

Toistaiseksi ei ole kokemusta linetsolidin käytöstä potilaille, jotka saavat avohoidossa toteutettavaa jatkuvaa vatsaontelonhuuhtelua (CAPD-hoitoa) tai jotain muuta vaihtoehtoista hoitoa munuaisten vajaatoimintaan (muuta kuin hemodialyysia).

Maksan vajaatoiminta: Annosta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen käytöstä on kuitenkin olemassa vain vähän kliinistä tutkimustietoa, ja siksi linetsolidia suositellaan käytettäväksi vain silloin, kun hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski. (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Linetsolidi annetaan suositellun annostuksen mukaisesti laskimoon kahdesti vuorokaudessa.

Antoreitti

Laskimoon. Infuusioneste, liuos tulee antaa 30–120 minuuttia kestäväenä infuusiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Linetsolidia ei pidä käyttää potilaille, jotka käyttävät jotain monoamiinioksidaasi-A:ta tai -B:tä estävää lääkevalmistetta (esim. feneltsiini, isokarboksatsidi, selegiliini, moklobemidi), eikä kahteen viikkoon tällaisen lääkevalmisteen ottamisen jälkeen.

Jos saatavilla ei ole valmiuksia potilaan huolellista tarkkailua ja verenpaineen seurantaan varten, linetsolidia ei pidä antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista kliinisistä perussairauksista tai jotka käyttävät samanaikaisesti jotain seuraavan tyyppistä lääkitystä:

- 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), vasopressorit (esim. epinefriini, norepinefriini), dopaminergiset lääkkeaineet (esim. dopamiini, dobutamiini), petidiini tai bupironi.

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Imetys tulee sen vuoksi keskeyttää 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 anemia, leukopenia, pansytopenia ja trombositopenia). Niissä tapauksissa, joiden lopputulos on tiedossa, muuttuneet veriarvot ovat nousseet kohti hoitoa edeltänyttä tasoa linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen.

Tällaisten vaikutusten riski näyttää liittyvän hoidon keston. Linetsolidilla hoidetuilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriöitä kuin nuoremmilla potilailla.

Trombositopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, riippumatta mahdollisesta dialyysihoidosta. Siksi verisolumäärien huolellista seuranta suositellaan potilailla, joilla on entuudestaan anemia, granulositytopenia tai trombositopenia; jotka saavat samanaikaisesti mahdollisesti hemoglobiinitasoa alentavaa, verisolumääriä vähentävää tai verihiutaleiden määrään tai toimintaan haitallisesti vaikuttavaa lääkitystä; joilla on vaikea munuaisten

vajaatoiminta tai jotka saavat hoitoa yli 10–14 vuorokautta. Linetsolidia tulee antaa tällaisille potilaille vain silloin, kun hemoglobiinitasoa ja verisolu- ja verihiutalemääriä voidaan seurata tarkoin.

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

Lisäksi suositellaan linetsolidia saavien potilaiden täydellisen veren kuvan tutkimista viikoittain (mukaan lukien hemoglobiinin määräitys, verihiutaleet ja valkosolujen kokonais- ja erittelylaskenta) lähtötilanteen verisolumääristä riippumatta.

Eritysluvallista käyttöä koskevissa tutkimuksissa ilmoitettiin vakavan anemian ilmaantuvuuden olevan suurempi potilailla, joiden linetsolidihoito ylitti suositellun enimmäisajan, 28 päivää. Nämä potilaat tarvitsivat useammin verensiirtoja. Verensiirtoja vaatineita anemiatapauksia on ilmoitettu myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen; tapauksia esiintyi enemmän potilailla, jotka saivat linetsolidihoitoa yli 28 vuorokauden ajan.

Sideroblastianemiaa on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Niissä tapauksissa, joissa alkamisajankohta oli tiedossa, useimmat potilaat olivat saaneet linetsolidihoitoa yli 28 vuorokauden ajan. Useimmat potilaat toipuivat täysin tai osittain linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen joko saatuaan hoitoa anemiaan tai ilman sitä.

Kuolleisuus erot kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli katetriin liittyvä grampositiivinen infektio verenkierrossa

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla vakavasti sairailta potilailla oli jokin keskuskatetriin liittyvä infektio, todettiin lisääntyneitä kuolleisuutta linetsolidihoitoa saavilla potilailla verrattuna vankomysiini-/dikloksasilliini-/oksasilliinihoitoa saaviin potilaisiin [78/363 (21,5 %) vs 58/363 (16,0 %)]. Tärkein kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä oli potilaan grampositiivinen infektiotilanteesta. Kuolleisuus oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli pelkästään grampositiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio (riskisuhde 0,96; 95 % CI: 0,58–1,59), mutta merkitsevästi suurempi ($p=0,0162$) linetsolidiryhmässä niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteesta mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (riskisuhde 2,48; 95 % CI: 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvussa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 vuorokauden aikana. Linetsolidiryhmän potilaat saivat tutkimuksen aikana useammin gramnegatiivisia taudinaiheuttajia ja kuolivat useammin niiden aiheuttamiin infektioihin tai monimikrobi-infektioihin. Siksi linetsolidia tulee käyttää komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastaville potilaille, joilla on todettu tai joilla on mahdollisesti samanaikainen gramnegatiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio, vain silloin kun 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 pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile*n aiheuttama ripuli, 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 asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin ryhdyttävä 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 merkkejä ja oireita, joita ovat mm. toistuva pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, veren pieni bikarbonaattipitoisuus ja hyperventilaatio. Jos maitohappoasidoosia esiintyy, linetsolidin käytön jatkamisen hyötyjä on punnittava suhteessa mahdollisiin riskeihin.

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 päivää.

Serotoniinioireyhtymä

Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien depressoilääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), yhteiskäyttöön liittyvää serotoniinioireyhtymää on raportoitu spontaanisti. Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden yhteiskäyttö on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), paitsi silloin, kun niiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkoin serotoniinioireyhtymän merkkien ja oireiden, kuten kognitiivisten toimintahäiriöiden, hyperpyreksian, hyperrefleksian ja koordinaatiohäiriöiden, varalta. Jos näitä oireita esiintyy, toisen tai molempien lääkkeiden käytön lopettamista on harkittava. Serotonergisen lääkkeen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Perifeerinen ja optikusneuropatia

Linetsolidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu sekä perifeeristä neuropatiaa että optikusneuropatiaa ja optikusneuriittia, joka on joskus johtanut näönmenetykseen. Nämä ilmoitukset ovat koskeneet ensisijaisesti potilaita, joiden hoidon kesto on ylittänyt suositellun enimmäisajan, 28 vuorokautta.

Kaikkia potilaita on kehotettava ilmoittamaan näkökyvyn heikkenemisen oireista, kuten näöntarkkuuden muutoksista, värinäön muutoksista, näkökyvyn hämärtymisestä ja näkökenttäpuutoksista. Näissä tapauksissa suositellaan pikaista silmätutkimusta ja tarvittaessa lähetettä silmälääkärille. Jos potilas käyttää linetsolidia pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn toiminta tarkistettava säännöllisesti.

Jos potilaalla esiintyy perifeeristä neuropatiaa tai optikusneuropatiaa, linetsolidihoidon jatkamisen hyötyä on punnittava mahdollisia riskejä vastaan.

Neuropatioiden riski voi olla suurentunut kun linetsolidia käytetään potilaille, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet antimykobakteerilääkitystä tuberkuloosin hoitoon.

Kouristukset

Linetsolidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen kouristuskohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita on kehotettava kertomaan lääkärille, jos heillä on aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

Monoamiinioksidaasin estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Antibakteerisessa hoidossa käytettävillä annoksilla sillä ei kuitenkaan ole masennusta estävää vaikutusta. Saatavissa on hyvin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO-esto voisi olla haitallinen perussairauden ja/tai muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tapauksissa ei suositella, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Linetsolidin käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

Potilaita on kehotettava välttämään nauttimasta 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 saattaa toisinaan aiheuttaa ei-herkkien mikrobien liikakasvua. 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

Linetsolidia tulee käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja vain silloin, kun hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Linetsolidin antamista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan vain, jos hoidon oletettu hyöty katsotaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hedelmällisyyden heikentyminen

Linetsolidi heikensi korjautuvasti täysikasvuisten urosrottien hedelmällisyyttä ja aiheutti rakenteellisia poikkeavuuksia niiden siittiösoluissa altistuksilla, jotka olivat lähimain samaa tasoa kuin oletetut altistukset ihmisellä. Linetsolidin mahdollisia vaikutuksia miehen lisääntymisjärjestelmään ei tunneta (ks. kohta 5.3).

Kliiniset tutkimukset

Linetsolidin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 28 vuorokautta kestävässä hoidossa ei ole osoitettu.

Kontrolloituihin kliinisiin lääketutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli diabeettisia jalkavaurioita, painehaavoja, iskeemisiä vaurioita, vaikeita palovammoja tai kuolioita. Kokemukset linetsolidin käytöstä näiden tilojen hoidossa ovat sen vuoksi vähäisiä.

Apuaineet

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 48 mg (eli 14,4 g/300 ml) glukoosia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes mellitus tai jokin muu tila, johon liittyy glukoosi-intoleranssi. Yksi millilitra infuusionestettä sisältää myös 0,38 mg (114 mg/300 ml) natriumia. Natriumpitoisuus tulee ottaa huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Saatavissa on hyvin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO-esto voisi olla haitallinen muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tapauksissa ei suositella, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Mahdolliset verenpaineen kohoamista aiheuttavat yhteisvaikutukset

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

Mahdolliset serotonergiset yhteisvaikutukset

Linetsolidin mahdollista lääkeaine-yhteisvaikutusta dekstrometorfaanin kanssa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, joille annettiin dekstrometorfaania (kaksi 20 mg:n annosta neljän tunnin välein) joko linetsolidin kanssa tai ilman sitä. Normaaleilla koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että dekstrometorfaania, ei havaittu serotoniinioireyhtymän vaikutuksia (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, lisääntynyt hikoilu ja hyperpyreksia).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset kokemukset: Serotoniinioireyhtymää muistuttavia oireita on raportoitu yhdellä potilaalla, joka käytti linetsolidia ja dekstrometorfaania. Oireet hävisivät, kun molemmat lääkitykset lopetettiin.

Kliinisessä käytössä on raportoitu serotoniinioireyhtymää, kun linetsolidia on annettu yhdessä serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien depressoilääkkeet, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, SSRI) kanssa. Niiden yhteiskäyttö on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Mutta kohdassa 4.4 on kuvattu toimenpiteitä niiden potilaiden osalta, joiden hoidossa linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden käyttö on välttämätöntä.

Linetsolidin käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

Merkitsevää verenpaineen kohoamista ei havaittu koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että alle 100 mg tyramiinia. Tämä viittaisi siihen, että riittää, että 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 vaikutuksesta 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 linetsolidilla ei oleteta olevan CYP450:n indusoimia lääkeaineyhteisvaikutuksia.

Rifampisiini

Rifampisiinin vaikutusta linetsolidin farmakokinetiikkaan tutkittiin kuudellatoista 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 ilman sitä. Rifampisiini laski linetsolidin C_{max} -arvoa keskimäärin 21 prosentilla [90 % CI: 15, 27] ja AUC-arvoa keskimäärin 32 prosentilla [90 % CI: 27, 37]. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ja sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Varfariini

Kun linetsolidihoitoon lisättiin vakaassa tilassa varfariini, INR-tutkimuksen keskimääräinen maksimiarvo pieneni samanaikaisessa annossa 10 % ja AUC INR -arvo 5 %. Näiden tulosten mahdollista kliinistä merkitystä ei voida arvioida, koska tiedot varfariinia ja linetsolidia saaneista potilaista ovat riittämättömät.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoa linetsolidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). On olemassa mahdollinen riski ihmiselle.

Linetsolidia ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä. Sitä tulee siis käyttää vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä teoriassa koitua riski.

Imetys

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Imetys tulee sen vuoksi keskeyttää ennen lääkkeen antoa ja koko hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa linetsolidi heikensi hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on varoitettava linetsolidihoidon aikana mahdollisesti ilmenevästä heitehuimauksesta tai näköhäiriöiden oireista (kuvattu kohdissa 4.4 ja 4.8) ja heitä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintyvyydet sisältäen kaikki syy-yhteydet niistä kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui yli 2 000 aikuispotilasta, jotka saivat linetsolidin suositeltuja annoksia enintään 28 vuorokauden ajan.

Yleisimmin raportoituja olivat ripuli (8,4 %), päänsärky (6,5 %), pahoinvointi (6,3 %) ja oksentelu (4,0 %). Yleisimmin raportoidut lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyvän haittatapahtuman vuoksi.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut uudet haittavaikutukset on lisätty taulukkoon yleisyysluokituksella ”Tuntematon”, koska saatavissa oleva tieto ei riitä todellisen yleisyyden arviointiin.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu linetsolidihoidon aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan 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 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 arviointiin) |
|--------------------------------------|--|--|--|--|---|
| Infektiot | Kandidiaasi, sammas, emättimen hiivatauti, sieninfektiot) | Vaginiitti | Antibioottihoitoon liittyvä koliitti, pseudomembranoottinen koliitti* | | |
| Veri ja imukudos | Anemia*† | Leukopenia*, neutropenia, trombosytopenia*, eosinofilia | Pansytopenia* | | Myelosuppressio*, sideroblastianemia* |
| Immuunijärjestelmä | | | | | Anafylaksia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia | | | Maitohappoasidoosi* |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | | | | |
| Hermosto | Päänsärky, makuaistin muutokset (metallinen maku suussa), heitehuimaus | Kouristukset*, hypestesia, parestesia | | | Serotoniini-oireyhtymä**, perifeerinen neuropatia* |
| Silmät | | Näön hämärtyminen* | Näkökenttämuutokset* | | Optikusneuropatia*, optikusneuritti*, näönmenetys*, näkökyvyn muutokset*, värinäön muutokset* |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Tinnitus | | | |
| Sydän | | Rytmihäiriö (takykardia) | | | |
| Verisuonisto | Kohonnut verenpaine | Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), flebiitti, | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|----------------------------------|--|--|
| | | tromboflebiitti | | | |
| Ruoansulatus-elimistö | Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, paikallistunut tai yleinen vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriöt | Haimatulehdus, mahatulehdus, vatsan pingottuminen, suun kuivuminen, kielitulehdus, löysät ulosteet, suutulehdus, kielen värjäytyminen tai häiriö | Hampaiden pintojen värjäytyminen | | |
| Maksa ja sappi | Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa, suurentunut ASAT-, ALAT- tai alkalinen fosfataasiarvo | Suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo | | | |
| Iho ja ihonalainen kudus | Kutina, ihottuma | Nokkosihottuma, dermatiitti, diaforeesi (lääkkeestä johtuva hikoilu) | | | Stevens-Johnsonin oireyhtymässä kuvattun kaltaiset rakkuloivat ihotulehdukset ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, alopesia |
| Munuaiset ja virtsatiet | Suurentunut veren urea-arvo | Munuaisten vajaatoiminta, polyuria, suurentunut kreatiniiniarvo | | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | Vulvovaginaalinen häiriö | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume, paikallistunut kipu | Kylmänväristykset, väsymys, kipu pistoskohdassa, janon voimistuminen | | | |
| Tutkimukset | <u>Kemia</u> Arvo suurentunut: LDH, kreatiini, kreatiniini, lipaasi, amylaasi tai verensokeri (ilman paastoa). Arvo pienentynyt: kokonaisproteiini, albumiini, natrium tai kalsium. Arvo suurentunut tai pienentynyt: kalium tai bikarbonaatti. <u>Veri</u> Arvo suurentunut: neutrofiilit tai eosinofiilit. Arvo pienentynyt: hemoglobiini, hematokriitti tai punasolut. Arvo | <u>Kemia</u> Arvo suurentunut: natrium tai kalsium. Arvo pienentynyt: verensokeri (ilman paastoa). Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi. <u>Veri</u> Arvo suurentunut: retikulosyytit. Arvo pienentynyt: neutrofiilit | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | suurentunut tai pienentynyt: verihiutaleet tai valkosolut. | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

* Ks. kohta 4.4.

** Ks. kohdat 4.3 ja 4.5.

† Ks. Alla

Seuraavia linetsolidin haittavaikutuksia pidettiin vakavina harvinaisissa tapauksissa: paikallistunut vatsakipu, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt ja kohonnut verenpaine.

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

Pediatriset potilaat

Yli 500 pediatrisella potilaalla (ikä syntymästä 17 vuoteen) suoritettuihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvat turvallisuustiedot eivät osoittaneet eroja linetsolidin turvallisuusprofiilissa pediatristen potilaiden ja aikuispotilaiden välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle

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 annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja samalla ylläpidetään glomerulusten suodatustoimintaa. Noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoituu kolmen tunnin hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaaldialyysissä tai hemoperfuusiossa ei ole saatavissa. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoituvat hemodialyysissä jossain määrin.

Rotilla, joille oli annettu linetsolidia 3 000 mg/kg/vrk, esiintyi toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, kun taas koirilla, jotka olivat saaneet linetsolidia 2 000 mg/kg/vrk, esiintyi oksentelua ja vapinaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut bakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XX08

Yleiset ominaisuudet

Linetsolidi on synteettinen bakteerilääke, joka kuuluu uuteen oksatsolidinoni-nimiseen mikrobilääkeryhmään. Sillä on *in vitro* -aktiiviteettia aerobisia grampositiivisia bakteereja ja anaerobisia mikrobeja vastaan. Linetsolidi estää selektiivisesti bakteerien proteiinisynteesiä ainutlaatuisen vaikutusmekanismin kautta. Linetsolidi sitoutuu bakteerin ribosomiin (23S alayksikössä 50S) ja estää toiminnallisen 70S-initiaatiokompleksin muodostumisen, joka on olennainen osa translaatiota.

Linetsolidin postantibiottinen vaikutus *Staphylococcus aureukseen in vitro* kesti noin 2 tuntia. Eläinmalleissa sen postantibiottinen vaikutus *Staphylococcus aureukseen in vivo* kesti 3,6 tuntia ja *Streptococcus pneumoniae*en 3,9 tuntia. Eläintutkimuksissa tehon tärkein farmakodynaaminen parametri oli aika, jona linetsolidin pitoisuus plasmassa ylitti infektoivalle mikrobille määritetyn pienimmän bakteerin kasvua estävän lääkeainepitoisuuden (minimum inhibitory concentration, MIC).

Raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitean määrittelemät herkkyysrajat (MIC, pienimmät bakteerien kasvua estävät lääkeainepitoisuudet) stafylokokkeille ja enterokokeille ovat: herkkä ≤ 4 mg/l ja resistentti >4 mg/l. Herkkyysrajat streptokokeille (myös *S. pneumoniae*) ovat: herkkä ≤ 2 mg/l ja resistentti >4 mg/l.

Lajeihin liittymättömät MIC-herkkyysrajat ovat: herkkä ≤ 2 mg/l ja resistentti >4 mg/l. Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella ja ne ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyystestausta ei suositella.

Herkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi.

| Luokka |
|--|
| Herkät mikro-organismit |
| 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 |
| Resistentit mikro-organismit |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> -lajit |

Enterobacteriaceae
Pseudomonas-lajit

*Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla valmisteelle hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa.

Vaikka linetsolidi osoittaa jonkinlaista *in vitro* -aktiiviteettia *Legionella*-, *Chlamydia pneumoniae*- ja *Mycoplasma pneumoniae* -mikrobeja vastaan, tiedot sen kliinisestä tehosta niitä vastaan ovat riittämättömät.

Resistenssi

Ristiresistenssi

Linetsolidin vaikutusmekanismi eroaa muiden antibioottiryhmien vaikutusmekanismeista. *In vitro* -tutkimukset kliinisillä isolaateilla (mukaan lukien metisilliinille resistentit stafylokokit, vankomysiinille resistentit enterokokit ja penisilliinille ja erytromysiinille resistentit streptokokit) osoittavat, että linetsolidi on tavallisesti aktiivinen sellaisia mikro-organismeja vastaan, jotka ovat resistenttejä yhdelle tai useammalle muulle mikrobilääkeryhmälle.

Linetsolidiresistenssiin liittyy pistemutaatioita 23S rRNA:ssa.

Kuten muidenkin antibioottien kohdalla, mikrobien herkkyuden linetsolidillekin on todettu vähenevän, kun sitä käytetään vaikeahoitoisissa infektioissa ja/tai pitkäkestoisesti. Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureuksella* ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla. Tämä on yleensä liittynyt pitkittyneisiin hoitokausiin, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Jos sairaalassa todetaan antibiooteille resistenttejä mikrobeja, on tärkeää kiinnittää huomiota infektion kontrolloimiseen tähtääviin toimiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa

Tutkimukset pediatriisilla potilailla:

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin linetsolidin (10 mg/kg 8 tunnin välein) ja vankomysiinin (10–15 mg/kg 6–24 tunnin välein) tehoa resistenttien tai resistenteiksi epäiltyjen grampositiivisten patogeeniin aiheuttamien infektioiden hoidossa (mukaan lukien sairaalakeuhkokuume, komplisoituneet ihon ja ihonalaisen kudoksen tulehdukset, katetrin käyttöön liittyvä bakteremia, tuntemattomasta syystä johtuva bakteremia ja muut infektiot) lapsilla, joiden ikä vaihteli syntymästä 11 vuoteen. Kliinistä paranemista havaittiin 89,3 prosentilla (134/150) linetsolidiryhmässä ja 84,5 prosentilla (60/71) vankomysiiniryhmässä (95 % CI: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokineetiikka

Linezolid Mylan-valmiste sisältää pääasiassa (S)-linetsolidia, joka on biologisesti aktiivinen ja metaboloituu inaktiiviksi johdoksiksi.

Imeytyminen

Suun kautta annettu linetsolidi imeytyy nopeasti ja laajalti. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa annosta. Linetsolidin absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus (anto suun kautta ja laskimoon tutkimuksessa, jossa oli ristikkäisasetelma) 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.

Eräässä toisessa tutkimuksessa, jossa linetsolidia annettiin 600 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa kunnes vakaa tila oli saavutettu, C_{max} - ja C_{min} -arvoiksi määritettiin 21,2 [5,8] mg/l ja 6,15 [2,94] mg/l.

Vakaa tila saavutetaan toiseen hoitopäivään mennessä.

Jakautuminen

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

Linetsolidin pitoisuudet on määritetty erilaisissa ruumiinnesteissä, jotka on saatu rajoitetulta määrältä vapaaehtoisia koehenkilöitä usean linetsolidiannoksen 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 alveolisolujen 0,15:1,0. Eräessä pienessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla koehenkilöillä oli ventrikuloperitoneaalinen suntti ja olennaisilta osin tulehtumattomat aivokalvot, linetsolidin aivoselkäydinneste/plasma-suhde oli huippupitoisuuden saavuttamishetkellä 0,7:1,0 usean linetsolidiannoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Linetsolidi metaboloituu ensisijaisesti morfoliiniinirenkain hapettumisen kautta. Sen seurauksena muodostuu pääasiassa kaksi inaktiivista avorenkaista karboksyylihappojohdosta: aminoetoksietikkahappo-metaboliitti (PNU-142300) ja hydroksietyylyglysiini-metaboliitti (PNU-142586). Hydroksietyylyglysiini-metaboliitti (PNU-142586) on vallitseva metaboliitti ihmisellä, ja sen arvellaan muodostuvan ei-entsymaattisen prosessin kautta. Aminoetoksietikkahappo-metaboliittia (PNU-142300) muodostuu vähemmän. Myös muita vähäisempiä inaktiivisia metaboliitteja on kuvattu.

Eliminaatio

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, linetsolidi erittyy vakaassa tilassa pääasiassa virtsaan PNU-142586-metaboliittina (40 %), kantälääkkeenä (30 %) ja PNU-142300-metaboliittina (10 %). Ulostesta kantälääkettä ei voida mitata käytännöllisesti katsoen lainkaan, kun taas jokaisesta annoksesta noin 6 % erittyy ulosteeseen PNU-142586-metaboliittina ja noin 3 % PNU-142300-metaboliittina. Linetsolidin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 5–7 tuntia.

Muun kuin munuaispuhdistuman osuus linetsolidin kokonaispuhdistumasta on noin 65 %. Havaintojen mukaan linetsolidin puhdistumassa havaitaan lievää epälineaarisuutta annosten suurenemisen myötä. Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla. Ero puhdistumassa on kuitenkin pieni eikä vaikuta näennäiseen eliminaation puoliintumisaikaan.

Erityisryhmät

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

Kun kahden päämetaboliitin huippupitoisuudet plasmassa mitattiin usean vuorokauden annon jälkeen 24:llä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla (joista 21 sai säännöllistä hemodialyysihoidoa), ne olivat noin kymmenkertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Linetsolidin huippupitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet.

Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu, koska tällä hetkellä on saatavissa vain vähän turvallisuustietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Rajallisten tietojen perusteella linetsolidin, PNU-142300-metaboliitin ja PNU-142586-metaboliitin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan

vajaatoiminta (so. Child-Pughin luokka A tai B). Linetsolidin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (so. Child-Pughin luokka C). Koska linetsolidi metaboloituu elimistössä ei-entsyymaattisesti, maksan toiminnan heikkenemisen ei oleteta muuttavan linetsolidin metaboliaa merkittävästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Ei ole olemassa riittävästi tietoa linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla). Siksi linetsolidin käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.2). Turvallisten ja tehokkaiden annossuositusten antamiseksi tarvitaan vielä lisätutkimuksia. Farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että linetsolidin puhdistuma (ruumiinpainon perusteella) oli kerta-annoksen ja usean annoksen jälkeen suurempi pediatrisilla potilailla (ikä 1 viikko–12 vuotta) kuin aikuisilla, mutta että puhdistuma pieneni iän myötä.

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

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

Linetsolidin farmakokinetiikka nuorilla (12–17-vuotiailla) oli samanlainen kuin aikuisilla 600 mg:n annoksen jälkeen. Altistus on siksi sama linetsolidia 600 mg vuorokaudessa 12 tunnin välein saavilla nuorilla kuin samaa annostusta käyttävillä aikuisilla.

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

Iäkkäät potilaat: Linetsolidin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä muutoksia 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Naispotilaat: Linetsolidin jakautumistilavuus naisilla on lievästi pienempi kuin miehillä ja sen keskimääräinen puhdistuma on noin 20 % pienempi ruumiinpainon suhteen korjattuna. Linetsolidin pitoisuudet plasmassa ovat naisilla suuremmat, minkä voidaan osittain katsoa johtuvan eroista ruumiinpainossa. Koska linetsolidin keskimääräisessä puoliintumisajassa ei ole merkittävää eroa miesten ja naisten välillä, sen pitoisuuksien naisten plasmassa ei oleteta nousevan huomattavasti yli tasojen, joiden tiedetään olevan hyvin siedettyjä. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Linetsolidi heikensi urosrottien hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä altistuksilla, jotka olivat lähimain samaa tasoa kuin ihmisellä. Nämä vaikutukset olivat korjautuvia sukukypsillä eläimillä, mutta eivät korjautuneet nuorilla eläimillä, joita hoidettiin linetsolidilla lähes koko niiden sukupuolisen kypsyysvaiheen ajan.

Täysikasvuisilla urosrotilla havaittiin rakenteellisia poikkeavuuksia kivesten siittiöissä sekä lisäkivesten epiteelisolujen hypertrofiaa ja hyperplasiaa. Linetsolidi näytti vaikuttavan rotan siittiösolujen kypsymiseen. Testosteronilisällä ei ollut vaikutusta linetsolidin välittämiin hedelmällisyysvaikutuksiin. Lisäkivesten hypertrofiaa ei havaittu koirilla, joille hoitoa annettiin yhden kuukauden ajan, vaikkakin muutokset eturauhasen, kivesten ja lisäkivesten painoissa olivat ilmeisiä.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevilla tutkimuksissa ei todettu teratogeenisia vaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat hiirillä neljä kertaa suuremmat ja rotilla yhtä suuret kuin ihmisellä. Nämä 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 korjautuvaa 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 ruoankulutus) matalilla altistustasoilla, jotka olivat 0,06-kertaisia verrattuna AUC-arvoihin perustuvaan oletettuun altistukseen ihmisellä. Kaniini on eläinlajina tunnetusti herkkä antibioottien vaikutuksille.

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

Linetsolidi aiheutti korjautuvaa luuydinsuppressiota rotilla ja koirilla.

Rotilla, jotka saivat linetsolidia 80 mg/kg/vrk suun kautta 6 kuukauden ajan, todettiin lonkkahermoissa aksonien korjautumatonta minimaalista tai lievää rappeutumista. Tällä annostasolla todettiin myös lonkkahermon minimaalista rappeutumista yhdellä uroksella 3 kuukauden kohdalla tehdyssä ruumiinavauksessa. Näköhermon rappeutumisesta etsittiin näyttöä tekemällä perfuusiolla fiksoituista kudoksista sensitiivinen morfologinen arvio. 6 kuukauden annostelun jälkeen näköhermon minimaalinen tai kohtalainen rappeutuminen oli ilmeistä kahdella urosrotalla kolmesta, mutta suora yhteys lääkkeeseen oli epäselvä löydöksen akuutin luonteen ja epäsymmetrisen jakautumisen vuoksi. Havaittu näköhermon rappeutuminen oli mikroskooppisessa tutkimuksessa verrattavissa näköhermon spontaaniin toispuoleiseen rappeutumiseen, jota on ilmoitettu iäkkäillä rotilla ja joka voi johtua yleisen taustamuutoksen pahenemisesta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, paitsi mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on mainittu. Karsinogeenisuus-/onkogeneisuustutkimuksia ei ole tehty, koska annostelun kesto on lyhyt eikä genotoksisuutta ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti

Natriumsitraatti (E 331)

Vedetön sitruunahappo (E 330)

Kloorivetyhappo (E 507) (10-prosenttisena liuksena; pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (E 524) (10-prosenttisena liuksena; pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tähän infuusionesteeseen ei saa lisätä mitään lisäaineita. Jos linetsolidi on tarkoitus antaa samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lääkkeet on annettava erikseen niiden omien käyttöohjeiden mukaan. Samoin jos saman laskimolinjan kautta on tarkoitus infusoida useita lääkkeitä peräkkäin, linja on huuhdeltava yhteensopivalla infuusionesteellä sekä ennen linetsolidin antoa että sen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Linetsolidi-infuusionesteen tiedetään olevan fysikaalisesti yhteensopimaton seuraavien lääkeaineiden kanssa: amfoterisiini B, klooripromatsiinihydrokloridi, diatsepaami, pentamidiini-isetionaatti, erytromysiinilaktobionaatti, natriumfenytoini ja sulfametoksatsoli / trimetopriimi. Se on myös kemiallisesti yhteensopimaton natriumkeftriaksonin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Ennen avaamista: 30 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Jos infuusiopussin avaamismenetelmä ei poista mikrobikontaminaation riskiä, valmiste tulisi mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa (suojuksessa ja ulkopakkauksessa) käyttöhetkeen asti. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas, väritön tai kellertävä polypropyleenistä valmistettu yksi- tai kaksiporttinen infuusiopussi läpinäkyvässä foliolaminaattipussissa. Infuusiopussi sisältää 300 ml infuusionestettä ja se on pakattu laatikkoon.

Laatikko, jossa on 1*, 2**, 5, 10, 20 tai 25 infuusiopussi(a). Lisäksi joitakin edellä mainittuja laatikoita toimitetaan myös seuraavan kokoisina sairaalapakkauksina:

*5, 10 tai 20

**3, 6 tai 10

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten. Poista infuusiopussin suojus vasta juuri ennen käyttöä. Tarkista pussi vuotojen varalta puristelemalla pussia lujasti. Jos pussi vuotaa, älä käytä sitä, koska sen steriiliys saattaa olla heikentynyt. Infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja vain kirkasta nestettä, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä näitä infuusiopusseja sarjaliitännöissä. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Älä yhdistä osittain käytettyä infuusiopussia nesteensiirtolaitteeseen enää uudelleen.

Linezolid Mylan -infuusioneste on yhteensopiva seuraavien liuosten kanssa: 5 % glukoosi-infusioneste, 0,9 % natriumkloridi-infusioneste ja Ringerin laktaatti-injektioneste (Hartmannin injektioneste).

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33442

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.01.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2018