

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Krka 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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 esiintyvyytiedot (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

Linetsolidi-infuusionestettä, kalvopäällysteisiä tabletteja ja rakeita oraalisuspensiota varten voidaan käyttää aloitushoitona. Parenteraalisella valmisteella aloitetusta hoidosta voidaan siirtyä jompaankumpaan 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 sopia 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 infuusionesteelle ja tableteille / rakeille oraalisuspensiota varten on täysin sama ja se on aikuisilla 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

Tiedot linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla) eivät ole riittäviä annostussuosituksen antamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Linetsolidia ei suositella käytettäväksi tähän ikäryhmään kuuluvien hoidossa, ennen kuin lisätietoja on saatavana.

Iäkkäät 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 hemodialyysissa, linetsolidi on annettava tällaista hoitoa saaville potilaille vasta dialyysin jälkeen. Linetsolidin päämetaboliitit poistuvat jossakin määrin hemodialyysissa, mutta niiden pitoisuudet ovat silti huomattavan suuret vielä dialyysin jälkeenkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailta, joilla munuaisten toiminta on normaali tai munuaisten vajaatoiminta lievä tai keskivaikea.

Linetsolidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea dialyysihoitoa 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 peritoneaalidialyysihoitoa avohoidossa tai jotakin muuta hoitoa munuaisten vajaatoimintaan (muuta kuin hemodialyysihoitoa).

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 monoamiinioksidaasi-A:ta tai -B:tä estävää lääkevalmistetta (esim. fenelstiini, 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, mahdollisesta dialyysihoidosta huolimatta. Siksi verisolumäärien huolellista seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on entuudestaan anemia, granulositopenia tai trombositopenia, jotka saavat samanaikaisesti mahdollisesti hemoglobiiniarvoa 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 saa antaa näille potilaille vain silloin, jos hemoglobiiniarvoja ja verisolu- ja verihiutaleitä 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 merkitsevästi 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), yhteiskäyttöön on ilmoitettu liittyneen serotoniinioireyhtymää. 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 löydösten, 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.

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 mikrobien liikakasvua. Esimerkiksi noin 3 % potilaista, jotka saivat linetsolidia suositusannoksina, sairastui lääkkeeseen liittyvään kandidiaasiin kliinisten lääketutkimusten aikana. Jos potilaalle kehittyy 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). Suositellaan, 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.

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 serotoniinioireyhtymän oireita (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, liikahikoilu, hyperpyreksia).

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

Kun linetsolidia ja serotonergisiä lääkkeitä, mukaan lukien depressiolääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), 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, tislaamattomia 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 indusoimia lääkeaineyhteisvaikutuksia.

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

Linetsolidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. 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 koituva 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 koneiden käyttökykyyn

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 2000 aikuispotilasta, joille annettiin linetsolidia suositusannoksina enintään 28 vuorokauden ajan.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ripuli (8,4 %), päänsärky (6,5 %), pahoinvointi (6,3 %) ja oksentelu (4,0 %).

Yleisimmin ilmoitetut lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyvän haittatapahtuman 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	kandidiaasi (suun ja/tai emättimen hiivatulehdus), sieni-infektiot	vaginiitti	antibioottihoitoon liittyvä koliitti, myös pseudomembra- noottinen koliitti*		
Veri ja imukudos	anemia* [†]	leukopenia*, neutropenia, trombosytopeni	pansytopenia*		myelosuppressio*, sideroblastianem

		a*, eosinofilia			ia*
Immuunijärjestelmä					anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hyponatremia		maitohappoasidoosi*
Psyykkiset häiriöt	unettomuus				
Hermosto	päänsärky, makuaisin muutokset (metallinen maku suussa), heitehuimaus	kouristukset*, hypestesia, parestesia			serotoniinioireyhtymä**, perifeerinen neuropatia*
Silmät		näön hämärtyminen*	näkökenttämuutokset*		optikusneuropatia*, optikusneuriitti*, näönmenetykset*, näkökyvyn muutokset*, värinäön muutokset*
Kuulo ja tasapainoelin		korvien soiminen (tinnitus)			
Sydän		rytmihäiriö (takykardia)			
Verisuonisto	kohonnut verenpaine	TIA-kohtaus, flebiitti, tromboflebiitti			
Ruansulatuselimi- stö	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 toimintakokeiden poikkeavat tulokset, suurentunut ASAT-, ALAT- tai alkalinen fosfataasiarvo	suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo			
Iho ja ihonalainen kudokset	kutina, ihottuma	nokkosihottuma, dermatiitti, liikkahikoilu			Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin kaltaiset rakkuloivat ihotulehdukset, angioedeema,

					alopesia
Munuaiset ja virtsatie	suurentunut veren ureapitoisuus	munuaisten vajaatoiminta, suurentunut kreatiniiniarvo, polyuria			
Sukupuolielimet ja rinnat		vulvovaginaalinen häiriö			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, paikallistunut kipu	kylmänväristyksen, väsymys, kipu pistoskohdassa, janon voimistuminen			
Tutkimukset	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: LDH, kreatiiniini, lipaasi, amylaasi tai glukoosi (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 suurentunut tai pienentynyt: verihiutaleet tai valkosolut	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: natrium tai kalsium Arvo pienentynyt: glukoosi (ilman paastoa) Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi <u>Veri</u> Arvo suurentunut: retikulosyytit Arvo pienentynyt: neutrofiilit			

*Ks. kohta 4.4.

** Ks. kohdat 4.3 ja 4.5.

† 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 infektoita 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 kestävässä hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaaldialyysissa tai hemoperfuusiossa ei ole. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoiduvat hemodialyysissa jossain määrin.

Rotilla, joille annettiin 3000 mg/kg/vrk linetsolidia, ilmeni toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, ja koirilla, jotka saivat linetsolidia 2000 mg/kg/vrk, ilmeni oksentelua ja vapinaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, 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.

Herkkyyys

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

Herkät mikrobit

Grampositiiviset aerobit:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

C-ryhmän streptokokit

G-ryhmän streptokokit

Grampositiiviset anaerobit:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus-lajit

Resistentit mikrobit

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria-lajit

Enterobacteriaceae

*Kliininen teho osoitettu herkillä 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 mikrobilääkeryhmälle.

Linetsolidiresistenssiin liittyy pistemutaatioita 23S rRNA:ssa.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, herkkyuden linetsolidille on todettu heikkenevän, kun sitä käytetään vaikeahoitoisissa infektioissa ja/tai pitkäkestoisesti. Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureuksella* ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla. 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 infektioita (mukaan lukien nosokomiaalinen pneumonia, komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdukset, katettrin 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

Linezolid Krka sisältää pääasiassa (s)-linetsolidia, joka on biologisesti aktiivinen ja metaboloituu inaktiivisiksi 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 alveolisolujen 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 keskivaikea, linetsolidi erittyä 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.

Erytisyryhmät

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, 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-entsyymattisen prosessin kautta, maksan toiminnan heikkeneminen ei kuitenkaan oletettavasti muuta linetsolidin metaboliaa merkittävästi (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 linetsolidialtistuksen 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 infektioita sairastavien pediatristen potilaiden empiriseen hoitoon.

Iäkkäät potilaat: Linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi 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 merkittävästi 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 odotettavissa oleva altistus ihmisellä. Nämä vaikutukset olivat sukukypsillä eläimillä korjautuvia. Sen sijaan nuorilla eläimillä, joita hoidettiin linetsolidilla lähes koko niiden sukupuolisen kypsyämisvaiheen ajan,

nämä vaikutukset eivät korjaantuneet. 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, joita hoidettiin yhden kuukauden ajan, vaikka muutokset eturauhasen, kivesten ja lisäkivesten painoissa olivatkin ilmeisiä.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä linetsolidin teratogeenisuudesta altistustasoilla, jotka olivat hiirillä neljä kertaa suuremmat ja rotilla yhtä suuret kuin odotettavissa olevat altistustasot 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 odotettavissa olevat tasot. 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 korjaantumaton 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 fiksoidusta kudoksesta. 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 geenitoksisuutta 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 tavanomaisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Maissitärkkelys

Natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Hydroksipropyyliselluloosa (tyyppi EF)
Magnesiumstearaatti (E 572)

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 6000
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.8.2018

