

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Orion 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg linetsolidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 25,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, pituus 18,7 mm, leveys 9,8 mm ja paksuus 6,7 mm, toisella puolella painomerkintä ”600”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume

Avohoitokeuhkokuume

Linezolid Orion on tarkoitettu aikuisille avohoitokeuhkokuumeen ja sairaalakeuhkokuumeen hoitoon silloin, kun niiden tiedetään tai epäillään olevan linetsolidille herkkien grampositiivisten bakteerien aiheuttamia. Linezolid Orion -hoidon sopivuutta määriteltäessä on otettava huomioon mikrobiologisten testien tulokset tai grampositiivisten bakteerien bakteerilääkeresistenssiä koskevat esiintyvyydet (ks. 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).

Linezolid Orion 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 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.

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

Kalvopäällysteisiä Linezolid Orion -tabletteja 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 olla sopivia joissakin infektiotyypeissä, 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).

Suositusannostusta ei tarvitse suurentaa eikä hoitoa pidentää infektioissa, joihin liittyy samanaikainen bakteremia.

Annostussuositus on seuraavanlainen:

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

Pediatriset potilaat

Tiedot linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla) ovat riittämättömät annostussuosituksen antamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Siksi linetsolidin käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella, ennen kuin lisätietoja on saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiinipuhdituma < 30 ml/min):

Annosta ei tarvitse muuttaa. Koska ei tiedetä, mikä kliininen merkitys suuremmalla (enintään 10-kertaisella) altistuksella linetsolidin kahdelle päämetaboliitille on potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tällaisilla potilailla on noudatettava erityistä varovaisuutta linetsolidin käytössä. Linetsolidia tulisi tällöin 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 jälkeenkkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa.

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

Toistaiseksi saatavilla ei ole kokemuksia linetsolidin käytöstä potilaille, jotka saavat jatkuvaa peritoneaalidialyysia avohoidossa (CAPD-hoitoa) tai jotakin munuaisten vajaatoiminnan vaihtoehtohoitoa (muuta kuin hemodialyysia).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa. Kliiniset tiedot ovat kuitenkin vähäiset ja siksi suositellaan, että linetsolidia käytettäisiin näillä potilailla vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suosittelun linetsolidiannostus otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Antoreitti: suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit voi ottaa ruoan kanssa tai sitä ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Jos saatavilla ei ole valmiuksia potilaan huolellista tarkkailua ja verenpaineen seurantaan varten, linetsolidia ei saa antaa potilaalle, jolla on jokin seuraavista kliinisistä perussairauksista tai joka saa samanaikaisesti jotain mainitun tyyppistä lääkettä:

- kontrolloimaton hypertensio, feokromosytooma, karsinoidi, tyreotoksikoosi, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, akuutit sekavuustilat
- serotoniinin takaisinoton estäjät (ks. kohta 4.4), trisykliset masennuslääkkeet, serotoniini-5HT₁-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 olisi 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). Niissä tapauksissa, joiden lopputulos on tiedossa, muuttuneet veriarvot ovat palautuneet linetsolidihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle. Tällaisten vaikutusten riski näyttäisi liittyvän hoidon keston. Linetsolidilla hoidetuilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriöitä kuin nuoremmilla potilailla. Trombositopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin sellaisilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, riippumatta mahdollisesta dialyysihoitosta. 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, jos 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 täydellisen veren kuvan (mukaan lukien hemoglobiinitason määrittäminen, verihiutaaleet ja valkosolujen kokonais- ja erittelylaskenta) tutkimista viikoittain potilailla, jotka saavat linetsolidia lähtötilanteen verisolumääristä riippumatta.

Erityisluvalla toteutetuissa hoito-ohjelmissa ilmoitettiin vakavaa anemiamia enemmän niillä 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 niillä potilailla, joiden linetsolidihoito on kestänyt yli 28 päivää.

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

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

Avoimessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla vakavasti sairailta potilailla oli jokin suonensisäiseen katetriin liittyvä infektio, todettiin kuolleisuuden lisääntymistä linetsolidipotilailla verrattuna vankomysiini-/dikloksasilliini-/oksasilliinipotilaisiin (78/363 [21,5 %] vs. 58/363 [16,0 %]). Tärkein kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä oli potilaan grampositiivinen infektio tilanteessa. Kuolleisuus oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli pelkästään grampositiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio (vetosuhte 0,96, 95 %:n luottamusväli 0,58–1,59), mutta merkittävästi suurempi ($p = 0,0162$) linetsolidiryhmässä niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (vetosuhte 2,48, 95 %:n luottamusväli 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvuissa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 päivän aikana. Linetsolidipotilailla ilmeni tutkimuksen aikana useammin gramnegatiivisia taudinaiheuttajia, ja he kuolivat niiden aiheuttamiin infektioihin tai monimikrobi-infektioihin useammin kuin toisen hoitoryhmän potilaat. Siksi linetsolidia tulee käyttää komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektioita sairastaville potilaille, joilla on todettu tai joilla voi olla 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 pseudomembranoottista koliittia ja *Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia, on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös linetsolidin, käytön yhteydessä, ja vaikeusaste voi 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 on 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 merkkejä ja oireita, 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. Haittatapahtumia, kuten maitohappoasidoosia, anemiaa ja (optikus- ja perifeeristä) neuropatiaa, voi esiintyä tämän eston seurauksena; nämä tapahtumat ovat yleisempiä, kun lääkettä käytetään pidempään kuin 28 päivää.

Serotoniinioireyhtymä

Linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien masennuslääkkeiden, 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 merkkien ja oireiden, kuten kognitiivisten toimintahäiriöiden, hyperpyreksian, hyperrefleksian ja koordinaatiohäiriöiden, varalta. Jos merkkejä tai oireita ilmenee, lääkärin on harkittava joko toisen tai molempien lääkkeiden käytön lopettamista. Serotonergisen lääkkeen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Perifeerinen ja optikusneuropatia

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

Potilaita on aina kehotettava ilmoittamaan näkökyvyn heikkenemisen oireista, kuten näöntarkkuuden muutoksista, värinäön muutoksista, näkökyvyn hämärtymisestä ja näkökenttäpuutoksista. Näissä tapauksissa suositellaan pikaista silmätutkimusta ja tarvittaessa lähetettävä silmälääkärille. Jos potilas käyttää Linezolid Orion -valmistetta pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn toiminta tarkistettava säännöllisesti.

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

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

Kouristukset

Linetsolidilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu kouristuksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita tulee neuvoa 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 tutkimustietoja lääkeyhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO:n esto voisi olla haitallinen perussairauden ja/tai muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tilanteissa ei suositella, jollei potilasta voida tarkkailla ja seurata tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

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

Superinfektio

Linetsolidihoidon vaikutuksia suoliston normaaliflooraan ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Antibioottien käyttö voi toisinaan aiheuttaa ei-herkkien mikrobin 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.

Eritisryhmät

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

Linetsolidin antoa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitua 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 lisääntymisjärjestelmään 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.

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

MAO:n estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Saatavilla on erittäin vähän tietoa lääkeyhteisvaikutustutkimuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilailla, joille MAO:n esto voisi olla haitallinen muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi. Siksi linetsolidin käyttöä tällaisissa tilanteissa ei suositella, 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 henkilöillä ei ole tehty. Samanaikaisessa käytössä linetsolidin kanssa suositellaan vasopressiivisten, mukaan lukien dopaminergisten, lääkeaineiden huolellista annostitrausta halutun vasteen saavuttamiseksi.

Mahdolliset serotonergiset yhteisvaikutukset

Linetsolidin mahdollista lääke-lääkeyhteisvaikutusta dekstrometorfaanin kanssa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla, joille annettiin dekstrometorfaania (kaksi 20 mg:n annosta 4 tunnin välein) joko linetsolidin kanssa tai sitä ilman. Normaaleilla henkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että dekstrometorfaania, ei havaittu serotoniinioireyhtymän vaikutuksia (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, liikahikoilu, hyperpyreksia).

Kokemukset myyntiluvan saamisen jälkeen: Serotoniinioireyhtymää muistuttavia vaikutuksia on raportoitu yhdellä potilaalla, joka käytti linetsolidia ja dekstrometorfaania. Vaikutukset hävisivät, kun molemmat lääkitykset lopetettiin.

Kun linetsolidia ja serotonergisiä lääkkeitä, mukaan lukien masennuslääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), on kliinisessä hoitotyössä käytetty yhdessä, serotoniinioireyhtymää on raportoitu. Samanaikainen käyttö on siten vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), mutta kohdassa 4.4 on kuvattu toimenpiteitä niiden potilaiden osalta, joille linetsolidin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

Käyttö runsaasti tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden kanssa

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

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

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

Rifampisiini

Rifampisiinin vaikutusta linetsolidin farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 terveellä vapaaehtoisella aikuisella 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 pienensi linetsolidin C_{max} -arvoa keskimäärin 21 %:lla (90 % CI: 15, 27) ja AUC-arvoa keskimäärin 32 %:lla (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 löydösten mahdollista kliinistä merkitystä ei voida arvioida, koska tiedot varfariinia ja linetsolidia saaneista potilaista ovat riittämättömät.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja linetsolidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Linetsolidi voi muodostaa riskin ihmiselle.

Linetsolidia ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä. Sitä saa käyttää siis vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koitava riski.

Imetys

Eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat erittyä ihmisen rintamaitoon. Siksi rintaruokinta on lopetettava ennen linetsolidin antoa ja koko hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa linetsolidi heikensi 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 kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu lääkkeeseen liittyvät haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys perustuen kliinisten tutkimusten syy-yhteydestä riippumattomiin haittavaikutustietoihin. Tutkimuksiin osallistui yli 2 000 aikuispotilasta, joille annettiin linetsolidia suositusannoksina enintään 28 vuorokauden ajan.

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

Yleisimmin ilmoitetut lääkkeeseen liittyneet haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyneen haittatapahtuman vuoksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut uudet haittavaikutukset on lisätty taulukkoon esiintyvyyssuokituksella ”Tuntematon”, koska saatavissa oleva tieto ei riitä todellisen esiintyvyyden arviointiin.

Seuraavat linetsolidihoidon aikana havaitut haittavaikutukset on raportoitu seuraavina esiintyvyyksiä:

Hyvin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot	Kandidiaasi, suun ja/tai emättimen hiivatulehdus, sieni-infektiot	Vaginiitti	Antibioottihoito on liittyvä koliitti, myös pseudomembraanoittinen 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		Serotoniinioreyhtymä**, perifeerinen neuropatia*
Silmät		Näkökyvyn hämärtyminen*	Näkökenttämuutokset*	Optikusneuropatia*, optikusneuritti*, näönmenetys*, näöntarkkuuden muutokset*, värinäön

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
				muutokset*
Kuulo ja tasapainoelin		Korvien soiminen (tinnitus)		
Sydän		Rytmihäiriö (takykardia)		
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	TIA-kohtaukset, flebiitti, tromboflebiitti		
Ruoansulatuselimestö	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 kokonaisbilirubiini arvo		
Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina, ihottuma	Nokkosihottuma, dermatiitti, liikkahikoilu		Stevens-Johnsonin oireyhtymässä ja toksisessa epidermaalissa nekrolyysissä kuvatus kaltaiset rakkuloivat ihohäiriöt, angioedeema, alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	Suurentunut veren urea-arvo	Munuaisten vajaatoiminta, suurentunut kreatiniini, polyuria		
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, kreatiiniini, lipaasi, amylaasi tai glukoosi	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: natrium tai kalsium. Arvo pienentynyt: glukoosi (ilman paastoa). Arvo suurentunut		

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
	(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.	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 haitallisia linetsolidireaktioita pidettiin harvinaisissa tapauksissa vakavina: paikallistunut vatsakipu, TIA-kohtaukset ja hypertensio.

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuustiedot, jotka perustuvat yli 500 pediatrisella potilaalla (ikä vaihteli syntymästä 17 vuoteen) tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, eivät viittaa siihen, että linetsolidin turvallisuusprofiili olisi pediatrisilla potilailla erilainen kuin aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 tulisi antaa peruselintoimintoja tukevaa hoitoa ja samalla olisi varmistettava glomerulusuodatuksen jatkuminen. Noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoiduu 3 tunnin hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaalidialyysissa tai hemoperfuusiossa ei ole. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoiduvat hemodialyysissa jossain määrin.

3 000 mg/kg/vrk linetsolidia rotille aiheutti toksisuuden merkkeinä aktiivisuuden vähenemistä ja ataksiaa, ja 2 000 mg/kg/vrk linetsolidia koirille aiheutti oksentelua ja vapinaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, 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 oleellinen osa translaatiota.

Linetsolidin postantibioottinen *in vitro* -vaikutus oli *Staphylococcus aureuksella* noin 2 tuntia. Eläinmalleissa sen postantibioottinen *in vivo* -vaikutus oli *Staphylococcus aureuksella* 3,6 tuntia ja *Streptococcus pneumoniaella* 3,9 tuntia. Eläintutkimuksissa tehon tärkein farmakodynaaminen parametri oli aika, jona linetsolidin pitoisuus plasmassa ylitti infektoivalle mikrobille määritetyn pienimmän estävän lääkeainepitoisuuden (minimum inhibitory concentration, MIC).

Raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitean määrittelemät herkkyysrajat (MIC, pienin estopitoisuus) stafylokokeille 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 spesifistä herkkyysrajaa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyydestäusta 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 infektiotyyppien hoidossa on kyseenalainen.

Luokka

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

Pseudomonas-lajit

*Kliininen teho osoitettu herkällä 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 muista antibioottiryhmistä. *In vitro* -tutkimukset kliinisillä isolaateilla (mukaan lukien metisilliinille resistentit stafylokokit, vankomysiinille resistentit enterokokit ja penisilliini- ja erytromysiinille resistentit streptokokit) osoittavat, että linetsolidi on tavallisesti aktiivinen sellaisia mikrobeja vastaan, jotka ovat resistenttejä yhdelle tai useammalle muulle mikrobilääkeryhmälle.

Linetsolidiresistenssiin liittyy pistemutaatioita 23S rRNA:ssa.

Kuten muilla antibiooteilla, herkkyuden linetsolidillekin on todettu vähenevän, kun tätä käytetään vaikeahoitoisissa infektioissa ja/tai pitkäkestoisesti. Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureuksella* ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokeilla. Tämä on yleensä liittynyt hoidon pitkäkestoisuuteen, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Jos sairaalassa todetaan antibiooteille resistenttejä mikrobeja, on tärkeää kiinnittää huomiota infektion kontrolloimiseen tähtääviin toimiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

Tutkimukset pediatriisilla potilailla:

Avoimessa tutkimuksessa verrattiin linetsolidin (10 mg/kg 8 tunnin välein) tehoa vankomysiiniin (10–15 mg/kg 6–24 tunnin välein) hoidettaessa resistenttien tai resistentiksi epäiltyjen grampositiivisten patogeeniin aiheuttamia infektoita (mukaan lukien sairaalakeuhkokuume, komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdukset, katetrin käyttöön liittyvä bakteremia, tuntemattomasta syystä johtuva bakteremia ja muut infektiot) lapsipotilailta, joiden ikä vaihteli syntymästä 11 vuoteen. Kliinistä paranemista havaittiin 89,3 %:lla (134/150) linetsolidiryhmässä ja vastaavasti 84,5 %:lla (60/71) vankomysiiniryhmässä (95 % CI: -4,9; 14,6).

5.2 Farmakokineetiikka

Linezolid Orion 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 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.

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

Linetsolidipitoisuudet on määritetty erilaisissa ruumiinnesteissä, jotka saatiin pieneltä vapaaehtoisten tutkittavien joukolta linetsolidin toistuvan annon jälkeen. Linetsolidin sylki-/plasmasuhde oli 1,2:1,0 ja hiki-/plasmasuhde 0,55:1,0. Vakaan tilan huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamishetkellä keuhkoepiteeliä peittävän nesteen suhdeluku oli 4,5:1,0 ja alveolisolujen 0,15:1,0.

Eräässä pienessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla tutkittavilla oli ventrikuloperitoneaalinen suntti ja oleellisilta osin tulehtumattomat aivokalvot, linetsolidin aivo-selkäydinneste-/plasma-suhde oli huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamishetkellä 0,7:1,0 toistuvan annon jälkeen.

Biotransformaatio

Linetsolidi metaboloituu ensisijaisesti morfoliiniinrenkaan hapettumisen kautta. Sen seurauksena muodostuu pääasiassa kaksi inaktiivista avorenkaista karboksyylihappojohdosta: aminoetoksietikkahappo-metaboliitti (PNU-142300) ja hydroksietyyliyglysiini-metaboliitti (PNU-142586). Hydroksietyyliyglysiini-metaboliitti (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

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa, linetsolidi erittyy pääasiassa vakaassa tilassa virtsaan PNU-142586:na (40 %), kantäläkkeenä (30 %) ja PNU-142300:na (10 %). Ulostesta kantäläkettä 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 %. Havaintojen mukaan linetsolidin puhdistuma on lievästi epälineaarinen annoksen suurenemisen myötä. Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää. Ero puhdistumassa on kuitenkin pieni eikä heijastu eliminaation näennäiseen puoliintumisaikaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

600 mg kerta-annoksen jälkeen altistus linetsolidin kahdelle päämetaboliitille plasmassa 7–8-kertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Kantalääkkeen AUC-arvo ei kuitenkaan suurentunut. Vaikka linetsolidin päämetaboliitit eliminoituvat jossain määrin hemodialyysissä, 600 mg:n kerta-annoksella metaboliittien pitoisuudet plasmassa todettiin dialyysin jälkeen yhä huomattavasti suuremmiksi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa.

Kun kahden päämetaboliitin huippupitoisuudet plasmassa mitattiin usean päivän annon jälkeen 24:llä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneella potilaalla (joista 21 sai säännöllistä hemodialyysihoitoa), ne olivat noin kymmenkertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Linetsolidin huippupitoisuus plasmassa ei muuttunut.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Tiedot linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla) ovat riittämättömät, minkä vuoksi linetsolidin käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella (ks. kohta 4.2).

Turvallisten ja tehokkaiden annostussuosituksen antamiseksi 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 8 tunnin välein lapsille, joiden ikä vaihteli 1 viikosta 12 vuoteen, altistus oli lähes sama kuin mitä aikuisilla saavutetaan annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

Linetsolidin systeeminen puhdistuma (ruumiinpainon perusteella) suurenee nopeasti enintään 1 viikon ikäisillä vastasyntyneillä ensimmäisen elinviikon aikana. Siksi vuorokausiannostus 10 mg/kg 8 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 nuorilla (12–17-vuotiailla) oli samankaltainen kuin aikuisilla 600 mg:n annoksen jälkeen. Siksi vuorokausiannostus 600 mg 12 tunnin välein tuottaa nuorille samanasteisen altistuksen kuin sama annostus aikuisille.

Pediatrisilta potilailta, joilla oli ventrikuloperitoneaalinen suntti ja joille annettiin linetsolidia 10 mg/kg joko 12 tai 8 tunnin välein, havaittiin vaihtelevia linetsolidipitoisuuksia aivo-selkäydinnesteessä kerta-annoksen tai usean annoksen jälkeen. Terapeuttisia pitoisuuksia aivo-selkäydinnesteessä ei saavutettu

tai pystytty ylläpitämään yhdenmukaisesti. Siksi linetsolidin käyttöä ei suositella keskushermoston infektoita sairastavien pediatristen potilaiden empiiriseen hoitoon.

Iäkkäät potilaat

Linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Naispotilaat

Naisilla on lievästi pienempi jakautumistilavuus 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 eroa merkittävästi miehillä ja naisilla, sen pitoisuus plasmassa ei naisilla odotettavasti ylitä huomattavasti pitoisuuksia, jotka tiedetään hyvin siedetyiksi. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Linetsolidi heikensi urosrottien hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä, kun altistus oli samaa tasoa kuin ihmisellä odotettu altistus. Nämä vaikutukset olivat sukukypsillä eläimillä korjautuvia. Sen sijaan nuorilla eläimillä, joita hoidettiin linetsolidilla lähes koko niiden sukupuolisen kypsyysvaiheen ajan, nämä vaikutukset eivät korjaantuneet. Täysikasvuisilla urosrotilla havaittiin rakenteellisia poikkeavuuksia kivesten siittiöissä ja lisäkivesten epiteelisolujen hypertrofiaa ja hyperplasiaa. Linetsolidi näytti vaikuttavan rotan siittiösolujen kypsymiseen. Testosteronilisällä ei ollut vaikutusta linetsolidin välittämien hedelmällisyysvaikutuksiin. Lisäkivesten hypertrofiaa ei havaittu koirilla, joita hoidettiin 1 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 ihmisellä odotettavissa olevat altistustasot. 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 odotettavissa olevat tasot. Lisäksi todettiin lievää sikiötoksisuutta, joka ilmeni sikiöpainon pienenemisenä, rintalastan segmenttien puutteellisuutena luutumisenä, poikasten eloonjääneisyyden heikentymisenä ja lievinä kypsymsviiveinä. 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 merkit, vähentynyt painonnousu ja ruoankulutus) 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 emon plasmassa.

Linetsolidi suppressoi luuydintä korjaantuvasti rotilla ja koirilla.

Niillä rotilla, jotka saivat 80 mg/kg/vrk linetsolidia suun kautta 6 kuukauden ajan, todettiin lonkkaherмоissa 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 fiksoiduista kudoksista. Kuuden kuukauden annostelun jälkeen näköhermon minimaalinen tai kohtalainen rappeuma oli ilmeinen 2 urosrotalla 3:sta, 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 prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille muilta osin kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on jo ilmoitettu. Karsinogeenisuus-/onkogeneisuustutkimuksia ei ole tehty, koska linetsolidia käytetään vain lyhyen aikaa ja koska se ei ole ollut genotoksinen tavanomaisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Poloksameeri 407
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K30
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)

Sininen painoväri:

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli
Briljanttisininen FCF (E133)

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)

PA-/alumiini-/PVC-alumiinifolio-läpipainopakkaukset: 10, 20, 30, 50 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC-/PE-/PVDC-alumiinifolio-läpipainopakkaukset: 10, 20, 30, 50 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.
HDPE-purkit, joissa on polypropeenisulkimet: 10 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33912

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linezolid Orion 600 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 600 mg linezolid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 25,2 g laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tablett.

Vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, 18,7 mm långa, 9,8 mm breda och 6,7 mm tjocka, märkta med "600" på en sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nosokomial pneumoni

Samhällsförvärd pneumoni

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

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

Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.4)

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

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

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

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibakteriella preparat ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Rekommenderad dosering och behandlingstid för vuxna

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

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

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

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

Doseringsrekommendationerna för tabletterna är enligt följande:

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

Pediatrik population

Det saknas tillräckliga uppgifter om säkerhet och effekt för linezolid vid behandling av barn och ungdomar (< 18 år) för att några doseringsrekommendationer ska kunna ges (se avsnitt 5.1 och 5.2). Linezolid rekommenderas därför ej till denna åldersgrupp förrän ytterligare data är tillgängliga.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

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

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

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

Erfarenheter saknas rörande linezolidbehandling av patienter som genomgår kontinuerlig ambulerande peritonealdialys (CAPD) eller alternativa behandlingsformer för njursvikt (annat än hemodialys).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

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

Administreringsväg: oral användning.

De filmdragerade tablettorna kan intas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot linezolid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

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

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

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

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

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

Obalans i mortalitet i klinisk prövning med kateterrelaterade, grampositiva septikemier

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

Antibiotikaassocierad diarré och kolit

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

Mjölksyraacidosis

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

Mitokondriell dysfunktion

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

Serotonergt syndrom

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

Perifer neuropati och optikusneuropati

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

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

Vid perifer neuropati eller optikusneuropati ska fortsatt behandling med Linezolid Orion vägas mot eventuella risker.

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

Krampanfall

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

Monoaminoxidashämmare

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

Användning med tyraminrika livsmedel

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

Superinfektion

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

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

Speciella populationer

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

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

Nedsättning av fertilitet

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

Kliniska prövningar

Säkerhet och effekt vid användning av linezolid under längre tid än 28 dagar har ej fastställts.

Kontrollerade kliniska prövningar har inte inkluderat patienter med diabetiska fotsår, trycksår eller ischemiska sår, svåra brännskador eller gangrän. Det finns således begränsad erfarenhet av behandling med linezolid vid dessa tillstånd.

Laktos

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

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

Potentiella interaktioner resulterande i ökning av blodtrycket

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

Möjliga serotonerga interaktioner

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

Efter marknadsföring av produkten har en rapport inkommit där en patient erfarit symtom liknande dem vid serotonergt syndrom vid intag av linezolid och dextrometorfan. Symtomen upphörde vid utsättning av båda läkemedlen.

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

Användning med tyraminrika livsmedel

Ingen signifikant blodtryckshöjning uppmättes hos försökspersoner som fick både linezolid och mindre än 100 mg tyramin. Detta tyder på att det enbart är nödvändigt att undvika förtäring av stora mängder mat och dryck med högt tyramininnehåll (t.ex. lagrad ost, jästextrakt, odestillerade alkoholdrycker och fermenterade sojaprodukter, exempelvis sojasås).

Läkemedel metaboliserade via cytokrom P-450

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

Rifampicin

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

Warfarin

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av linezolid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för människa föreligger.

Linezolid bör ej användas under graviditet om det inte är uppenbart nödvändigt, dvs. endast om den potentiella nyttan överstiger den teoretiska risken.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I nedanstående tabell redovisas biverkningar med frekvens baserad på data för alla orsaker från kliniska studier som inkluderade mer än 2 000 vuxna patienter som behandlades med de rekommenderade linezoliddoserna i upp till 28 dagar.

De vanligast förekommande var diarré (8,4 %), huvudvärk (6,5 %), illamående (6,3 %) och kräkningar (4,0 %).

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

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

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

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Systemorgan-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Candidiasis, oral candidiasis, vaginal candidiasis, svampinfektioner	Vaginit	Antibiotika-associerad kolit, inklusive pseudo-membranös kolit*	
Blodet och lymfsystemet	Anemi* [†]	Leukopeni*, neutropeni, trombocytopeni*, eosinofili	Pancytopeni*	Myelosuppression*, sideroblastisk anemi*
Immunsystemet				Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Hyponatremi		Mjölksyraacidosis*
Psykiska störningar	Insomnia			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, smakförändringar (metallsmak), yrsel	Kramper*, hypestesi, parestesi		Serotonergt syndrom**, perifer neuropati*
Ögon		Dimsyn*	Förändringar i synfältet*	Optikusneuropati*, optikusneurit*, synförlust*, förändrad synskärpa*, förändringar i färgseende*
Öron och balansorgan		Tinnitus		
Hjärtat		Arytmi (takykardi)		
Blodkärl	Hypertension	Transitoriska ischemiska attacker, flebit, tromboflebit		
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, kräkningar, lokaliserad eller generell	Pankreatit, gastrit, utspänd buk, muntorrhet, glossit, lös avföring, stomatit,	Ytliga missfärgningar av tänderna	

Systemorgan- klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	buksmärta, förstoppning, dyspepsi	missfärgning eller annan påverkan på tungan		
Lever och gallvägar	Onormala leverfunktions- värden; förhöjt ASAT, ALAT eller alkaliskt fosfatas	Förhöjt totalt bilirubin		
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, utslag	Urtikaria, dermatit, svettningar		Bullösa störningar som Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, angioödem, alopeci
Njurar och urinvägar	Förhöjt BUN	Njursvikt, förhöjt kreatinin, polyuria		
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Vulvovaginal dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Feber, lokaliserad smärta	Frossa, matthet, smärta vid injektionsstället, ökad törst		
Undersökningar	<u>Kemiska värden</u> Förhöjt LDH, kreatinkinas, lipas, amylas eller glukos (ej fasteglukos). Sänkt totalprotein, albumin, natrium eller kalcium. Ökning eller sänkning av kalium eller bikarbonat. <u>Hematologiska värden</u> Ökning av neutrofila eller eosinofila leukocyter. Minskat hemoglobin, hematokrit eller röda blodkroppar. Ökat eller minskat trombocytal eller leukocytal.	<u>Kemiska värden</u> Ökning av natrium eller kalcium. Sänkt blodglukos (ej fasteglukos). Ökning eller minskning av klorid. <u>Hematologiska värden</u> Ökat retikulocytal. Minskat antal neutrofiler.		

- * Se avsnitt 4.4.
- ** Se avsnitt 4.3 och 4.5.
- † Se nedan.

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

† Under kontrollerade kliniska prövningar där linezolid gavs i upp till 28 dagar rapporterades anemi hos 2,0 % av patienterna. I ett ”compassionate use”-program med patienter med livshotande infektioner och bakomliggande sjukdomar, utvecklades anemi hos 2,5 % (33/1326) av de patienter som behandlades ≤ 28 dagar, jämfört med 12,5 % (53/430) hos dem som behandlades >28 dagar. Andelen patienter som utvecklade behandlingsrelaterad allvarlig anemi och behövde blodtransfusion var 9 % (3/33) för dem som behandlades ≤ 28 dagar och 15 % (8/53) hos dem som behandlades > 28 dagar.

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Någon specifik antidot är ej känd.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX08

Allmänna egenskaper

Linezolid är ett syntetiskt, antibakteriellt medel som tillhör en ny klass av antibiotika, oxazolidinonerna. Linezolid är verksamt *in vitro* mot aeroba grampositiva bakterier och anaeroba mikroorganismer. Linezolid hämmar selektivt den bakteriella proteinsyntesen via en unik verkningsmekanism. Specifikt binder linezolid till en plats på bakteriens ribosomer (23S på

50S-subenheten) och förhindrar bildningen av ett funktionellt 70S initieringskomplex, som är en viktig komponent i translationsprocessen.

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

Brytpunkter

Brytpunkter för minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för stafylokocker samt enterokocker till Känslig ≤ 4 mg/l och Resistent > 4 mg/l. För streptokocker (inklusive *S. pneumoniae*) har brytpunkter fastställts till Känslig ≤ 2 mg/l och Resistent > 4 mg/l. Icke artrelaterade MIC-brytpunkter har fastställts till Känslig ≤ 2 mg/l och Resistent > 4 mg/l. Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts i huvudsak baserat på PK/PD data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. Dessa brytpunkter är avsedda endast för organismer där specifik brytpunkt inte har fastställts men inte för arter där känslighetstestning inte rekommenderas.

Antibakteriellt spektrum

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

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

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

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

Resistens

Korsresistens

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

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

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

Information från kliniska prövningar

Studier på den pediatrika populationen:

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Koncentrationen linezolid i olika kroppsvätskor vid upprepad dosering har bestämts hos ett begränsat antal friska frivilliga. Kvoten mellan koncentrationen linezolid i saliv och plasma var 1,2:1,0 och

mellan svett och plasma 0,55:1,0. Kvoten för lungornas epitelcellsvätska respektive alveolarvätska var 4,5:1,0 respektive 0,15:1,0, vid mätning av C_{max} vid steady-state.

I en mindre studie på försökspersoner med ventrikuloperitoneal shunt och huvudsakligen icke-inflammerade hjärnhinnor var kvoten av linezolidkoncentrationen i cerebrospinalvätska respektive plasma 0,7:1,0 vid C_{max} efter upprepad dosering av linezolid.

Metabolism

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

Eliminering

Hos patienter med normal njurfunktion eller mild till måttlig njurinsufficiens utsöndras linezolid vid steady-state i huvudsak i urinen i form av metaboliterna PNU-142586 (40 %), moderssubstansen (30 %) och PNU-142300 (10 %). Medan praktiskt taget inget av moderssubstansen kan ses i feces, återfinns 6 % och 3 % av varje dos i form av PNU-142586 respektive PNU-142300 i feces. Halveringstiden för linezolid är i genomsnitt 5-7 timmar.

Av linezolid's totala clearance utgörs 65 % av icke-renalt clearance. En viss grad av icke-linjäritet ses vid ökade doser av linezolid, vilket verkar bero på ett lägre renalt och icke-renalt clearance vid högre koncentrationer av linezolid. Skillnaden är emellertid liten och avspeglas ej i den faktiska halveringstiden.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population (< 18 år)

Data om säkerhet och effekt för linezolid vid behandling av barn och ungdomar (< 18 år) är begränsade och därför rekommenderas inte behandling med linezolid till denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2). Ytterligare studier behövs för att kunna fastställa säkra och effektiva doseringsrekommendationer. Farmakokinetiska studier tyder på att clearance av linezolid (räknat per

kg kroppsvikt) är högre hos barn (1 vecka till 12 år) än hos vuxna efter enkel- och upprepad dosering. Clearance minskar dock med ökande ålder.

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

Hos nyfödda, upp till 1 vecka gamla barn, ökar systemisk clearance av linezolid snabbt (räknat per kg kroppsvikt) under den första levnadsveckan. Exponeringen hos nyfödda som behandlas med 10 mg/kg kroppsvikt dagligen var 8:e timme, är därför störst under det första levnadsdygnet. Dock förväntas ingen överdriven ackumulering under 1:a levnadsveckan vid denna dosregim då clearance ökar snabbt under denna period. Hos ungdom (12-17 år gamla) var linezolid's farmakokinetik jämförbar med den hos vuxna efter en dos om 600 mg. Exponeringen hos ungdomar som får 600 mg dagligen var 12:e timma är därför samma som den hos vuxna som fått samma dos.

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

Äldre patienter

Farmakokinetiken för linezolid är ej signifikant annorlunda hos patienter över 65 år.

Kvinnor

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Vid reproduktionstoxiska studier på mus och råttor konstaterades inga teratogena effekter vid exponeringsnivåer som var 4 gånger högre respektive lika höga som de förväntade nivåerna hos människa. Hos möss orsakade samma koncentrationer av linezolid toxicitet hos moderdjur och var relaterade till ökad embryodödighet, inklusive hela kullförluster, minskad fostervikt och en förstärkning av den normala genetiska tendensen till sternala variationer hos musstammen. Hos råttor observerades en ringa toxicitet hos moderdjur vid exponeringsnivåer som var lägre än förväntade kliniska exponeringsnivåer. Viss fostertoxicitet i form av minskade födelsevikter och minskad ossifiering av bröst och revben, minskad överlevnad hos ungarna och lindriga mognadsfördröjningar observerades. Vid parning uppvisade dessa ungar en reversibel, dosrelaterad ökning av pre-implanteringsförluster med motsvarande minskning av fertiliteten. Minskad fostervikt hos kanin inträffade endast vid förekomst av toxicitet hos moderdjur (kliniska tecken, reducerad kroppsviktökning och reducerat födointag) vid låg exponeringsnivå, 0,06 gånger jämfört med den förväntade exponeringen hos människa baserad på AUC. Denna djurart är känd för att vara känslig för effekten av antibiotika.

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

Linezolid orsakade reversibel myelosuppression hos råttor och hundar.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Poloxamer 407

Natriumstärkelse glykollat (Typ A)

Povidon K30

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Cellulosa, mikrokristallin

Laktosmonohydrat

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Titandioxid (E171)

Blått bläck:

Schellack (E904)

Propylenglykol

Briljantblått FCF (E133)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/Aluminium/PVC-Aluminium blister: 10, 20, 30, 50 eller 60 filmdragerade tabletter.
PVC/PE/PVDC-Aluminium blister: 10, 20, 30, 50 eller 60 filmdragerade tabletter.
HDPE burkar med polypropen förslutning: 10 eller 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33912

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.10.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.3.2020