

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linezolid Accord 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg linetsolidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0,82 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, pituudeltaan noin 18,5 mm ja leveydeltään noin 9,5 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ”EQ1” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairaalakeuhkokuume

Avohoitokeuhkokuume

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

Linetsolidi ei toimi gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamia infektioita vastaan. Jos taudinaiheuttajan todetaan olevan gramnegatiivinen tai sitä epäillään, potilaalle on aloitettava samanaikainen spesifinen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (ks. kohta 4.4)

Linezolid Accord on tarkoitettu aikuisille komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon **vain** silloin, kun mikrobiologisilla testeillä on varmistettu, että infektion on aiheuttanut linetsolidille herkkä grampositiivinen bakteeri.

Linetsolidi ei toimi gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamia infektioita vastaan. 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 täytyy aloittaa samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja vastaan.

Linetsolidihoidon saa aloittaa vain sairaalassa erikoislääkäriin, kuten mikrobiologin tai infektio­lääkäriin, konsultaation jälkeen.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Linezolid Accord -infuusionestettä, kalvopäällysteisiä tabletteja ja oraalisuspensiota 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.

Enimmäishoitoaika on 28 vuorokautta. 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.

Annossuositus infuusionesteelle ja tableteille / rakeille oraalisuspensiota varten on täysin sama, ja se on aikuisilla seuraavanlainen:

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

Pediatriset potilaat:

Linetsolidin turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4,8, 5,1 ja 5,2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Äkkäät:

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

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

Annosta ei tarvitse muuttaa. Koska ei tiedetä, mikä kliininen merkitys suuremmalla (enintään 10-kertaisella) altistuksella linetsolidin kahdelle päämetaboliitille on potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tällaisia potilaita hoidettaessa 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 jälkeenkin verrattuna pitoisuuksiin, joita on mitattu potilailta, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa.

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

Toistaiseksi saatavilla ei ole kokemuksia linetsolidin käytöstä potilaille, jotka saavat jatkuvaa peritoneaaldialyysia avohoidossa 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 koitua riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa:

Suosittelun linetsolidiannos otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Antoreitti: suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Tabletit nielaistaan kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys linetsolidille 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 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-5-HT₁-reseptorin agonistit (triptaanit), suoraan ja epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit (mukaan lukien adrenergiset bronkodilaattorit, pseudoefedriini ja fenyylipropanoliamiini), vasopressiiviset lääkkeet

(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 esiintynyt 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. Linetsolidia saaneilla iäkkäillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verisoluhäiriötä kuin nuoremmilla potilailla. Trombositopeniaa saattaa esiintyä yleisemmin sellaisilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, riippumatta mahdollisesta dialyysihoidosta. Siksi verisolumäärien huolellista seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, 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 tulisi 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 verenkuvan (mukaan lukien hemoglobiinitason määrittäminen, verihiutaleet ja valkosolujen kokonais- ja erittelylaskenta) tutkimista viikoittain potilailta, jotka saavat linetsolidia lähtötilanteen verisolumääristä riippumatta.

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

Sideroblastianemiaa on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Niissä tapauksissa, joissa alkamisajankohta oli tiedossa, useimmat potilaat olivat saaneet linetsolidia yli 28 vuorokautta. 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 keskuskatetriin liittyvä infektio, havaittiin, että kuolleisuus oli lisääntynyt linetsolidia saaneilla potilailla verrattuna vankomysiinia/dikloksasilliinia/oksisilliinia saaneisiin potilaisiin [78/363 (21,5 %) vs. 58/363 (16,0 %)]. Tärkein kuolleisuuteen vaikuttanut tekijä oli potilaan grampositiivinen infektio lähtötilanteessa. Kuolleisuus oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli pelkästään grampositiivisen taudinaiheuttajan aiheuttama infektio (kerroinsuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,58–1,59), mutta merkitsevästi suurempi

($p = 0,0162$) linetsolidia saaneiden ryhmässä niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mikä tahansa muu taudinaiheuttaja tai ei taudinaiheuttajaa lainkaan (kerroinsuhde 2,48; 95 %:n luottamusväli 1,38–4,46). Suurin ero kuolleisuusluvuissa ilmeni hoidon aikana ja tutkimuslääkityksen lopettamista seuranneiden 7 vuorokauden aikana. Linetsolidia saaneilla potilailla oli 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 pehmytkudosinfektiota sairastaville potilailla, 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 täytyy aloittaa samanaikainen hoito gramnegatiivisia mikrobeja 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 lievistä 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, bakteerilääkehoito, myös linetsolidi, 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. 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 merkkien ja oireiden, kuten kognitiivisten toimintahäiriöiden, hyperpyreksian, hyperrefleksian ja koordinaatiohäiriöiden, varalta. Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, toisen tai molempien lääkkeiden käytön lopettamista on harkittava. Serotonergisen lääkkeen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Perifeerinen neuropatia ja optikusneuropatia

Linezolid Accord hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt perifeeristä neuropatiaa sekä optikusneuropatiaa ja -neuriittia, joka on joskus johtanut näönmenetykseen. Nämä tapaukset 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, näkökyvyn hämärtymisestä ja näkökenttäpuutoksista. Näissä tapauksissa suositellaan pikaista silmätutkimusta ja tarvittaessa lähetettävä silmälääkärille. Jos potilas käyttää Linezolid Accord -valmistetta pidempään kuin suositellut 28 vuorokautta, on näkökyvyn toiminta tarkistettava säännöllisesti.

Jos potilaalla ilmenee perifeerinen neuropatia tai optikusneuropatia, linetsolidihoidon jatkamista on harkittava ottaen huomioon mahdolliset riskit.

Neuropatioiden riski voi olla suurentunut, jos potilas saa tai on äskettäin saanut mykobakteerilääkitystä tuberkuloosin hoitoon.

Kouristuskohtaukset

Linetsolidihoitoa saaneet potilaat ovat saaneet kouristuskohtauksia. Useimmissa näistä tapauksista potilaalla oli anamneesissa kouristuskohtauksia tai niiden riskitekijöitä. Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkäriin, jos heillä on ollut aiemmin kouristuskohtauksia.

Monoamiinioksidaasin 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 yhteisvaikutuksista 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 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; sitä tulisi käyttää vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin siitä teoriassa koituva 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 koituva riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hedelmällisyyden heikkeneminen

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.

Allergiset reaktiot soijalesitiinistä

Linezolid Accord -tabletti sisältää soijalesitiiniä. Soijalesitiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita soijalle allergisille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

Linetsolidi on reversiibeli, ei-selektiivinen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjä. Saatavilla on erittäin vähän tutkimustietoa yhteisvaikutuksista ja linetsolidin turvallisuudesta potilaille, 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 terveiden, normotensiivisten vapaaehtoisten koehenkilöiden pseudoefedriinin ja fenyylipropanoliamiinihydrokloridin kohottamaa verenpainetta entisestään. 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 ei ole tehty hypertensiivisille koehenkilöille. Samanaikaisessa käytössä linetsolidin kanssa suositellaan vasopressiivisten, mukaan lukien dopaminergisten, lääkeaineiden huolellista annostitrausta halutun vasteen saavuttamiseksi.

Mahdolliset serotonergiset yhteisvaikutukset

Linetsolidin mahdollista lääkeaineyhteisvaikutusta dekstrometorfaanin kanssa on tutkittu terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa. Tutkimushenkilöille annettiin dekstrometorfaania (kaksi 20 mg:n annosta neljän tunnin välein) joko linetsolidin kanssa tai sitä ilman. Normaaleilla koehenkilöillä, jotka saivat sekä linetsolidia että dekstrometorfaania, ei ilmennyt serotoniinioireyhtymän vaikutuksia (sekavuus, delirium, levottomuus, vapina, punastuminen, liikahikoilu, hyperpyreksia).

Kokemukset myyntiluvan saamisen jälkeen: Serotoniinireaktiota muistuttavia oireita on raportoitu ilmenneen 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 yhdessä, serotoniinireaktiota 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 verenpainetta nostavaa vastetta ei ilmennyt koehenkilöillä, 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, tislamattomia alkoholijuomia ja fermentoituja soijapaputuotteita, kuten soijakastiketta).

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat aineet

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 lääkeaine-yhteisvaikutuksia.

Rifampisiini

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

Varfariini

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot linetsolidin käytöstä raskaana oleville naisille ovat vähäisiä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Linetsolidi voi aiheuttaa riskin ihmiselle.

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

Imetys

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että linetsolidi ja sen metaboliitit saattavat kulkeutua rintamaitoon. Siksi imetys on keskeytettävä ennen lääkkeen 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 haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys perustuen kliinisissä tutkimuksissa havaittuun syy-yhteyteen. 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 liittyvät haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Noin 3 % potilaista lopetti hoidon lääkkeeseen liittyvän haittatapahtuman vuoksi.

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

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu linetsolidihoidon aikana käyttäen seuraavia esiintyvyyksiä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Kandidiaasi, suun hiivatulehdus, emättimen hiivatulehdus, sieninfektiot	Vaginiitti	Antibioottihoito on liittyvä koliitti, myös pseudomembranoottinen koliitti*		
Veri ja imukudos	Anemia* [†]	Leukopenia*, neutropenia, trombositopenia*, eosinofilia	Pansytopenia*		Myelosuppressio*, sideroblastianemia*
Immuunijärjestelmä					Anafylaksia
Aineenvaihdus		Hyponatremia			Maitohappoasidoos

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
nta ja ravitse mus					i*
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus				
Hermosto	Päänsärky, makuaistin muutokset (metallin maku suussa), huimaus	Kouristukset*, hypestesia, parestesia			Serotoniinioireyhtymä**, perifeerinen neuropatia*
Silmät		Sumentunut näkö*	Näkökenttämuutokset*		Optikusneuropatia*, optikusneuritti*, näönmenetys*, näkökyvyn muutokset*, värinäön muutokset*
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus			
Sydän		Rytmihäiriöt (takykardia)			
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	TIA-kohtaus, flebiitti, tromboflebiitti			
Ruoansulatus elimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, paikallistunut tai yleinen vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriöt	Haimatulehdus, mahatulehdus, vatsan pingottuminen, suun kuivuminen, kielitulehdus, löysä uloste, suutulehdus, kielen värjäytyminen tai häiriö	Hampaiden pintojen värjäytyminen		
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset; suurentunut ASAT, ALAT tai alkalinen fosfataasi	Suurentunut kokonaisbilirubiini			

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina, ihottuma	Nokkosihottuma, dermatiitti, liikkahikoilu			Stevens-Johnsonin oireyhtymässä kuvatun kaltaiset rakkuloivat ihotulehdukset ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, alopesia
Munuaiset ja virtsatie	Suurentunut veren urea-arvo	Munuaisten vajaatoiminta, suurentunut kreatiniiniarvo, 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, kreatiinikinaasi, lipaasi, amylaasi tai glukoosi (ilman paastoa) Arvo pienentynyt: kokonaisproteiini, albumiini, natrium tai kalsium Arvo suurentunut tai pienentynyt: kalium tai bikarbonaatti <u>Hematologia</u>	<u>Kemia</u> Arvo suurentunut: natrium tai kalsium Arvo pienentynyt: glukoosi (ilman paastoa) Arvo suurentunut tai pienentynyt: kloridi			

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
	Arvo suurentunut: neutrofiilit tai eosinofiilit Arvo pienentynyt: hemoglobiini, hematokriitti tai punasolut Arvo suurentunut tai pienentynyt: verihiutaleet tai valkosolut	<u>Hematologia</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 vuorokauden ajan, esiintyi 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 vuorokauden linetsolidihoidossa ja 12,3 % :lle (53/430) potilaista > 28 vuorokauden hoidossa. Lääkkeeseen liittyvää vakavaa, verensiirtoja vaatinutta anemiaa ilmeni 9 % :lla (3/33) potilaista ≤ 28 vuorokauden hoidossa ja 15 % :lla (8/53) potilaista > 28 vuorokauden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuustiedot, jotka perustuvat yli 500 lapsipotilaalle (ikä vaihteli syntymästä 17 vuoteen) tehtyyn kliiniseen tutkimukseen, osoittivat, että linetsolidin turvallisuusprofiili on lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

Yliannostus

Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

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

Potilaalle tulisi antaa peruselintoimintoja tukevaa hoitoa ja samalla olisi varmistettava glomerulussuodatuksen jatkuminen. Noin 30 % linetsolidiannoksesta eliminoituu kolmen tunnin hemodialyysin aikana, mutta tietoja linetsolidin eliminaatiosta peritoneaalidialyysissa tai hemoperfuusiossa ei ole. Myös linetsolidin kaksi päämetaboliittia eliminoituvat 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: 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. Eläimille 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 tiettyä herkkyysrajaa. Niitä ei ole tarkoitettu lajeille, joille herkkyystestausta ei suositella.

Herkkyys

Hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti samoilla lajeilla ja paikallinen tieto resistenssistä on suotavaa erityisesti, kun hoidetaan vaikeita infektiota. Tarvittaessa on pyydettävä

asiantuntija-apua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkeaineen käyttö ainakin joissakin infektioityypeissä on epäselvää.

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

*Kliininen teho osoitettu herkällä isolaateilla valmisteelle hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa

Vaikka 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 penisilliinille 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, herkkyden linetsolidillekin on todettu vähenevän, kun tätä käytetään vaikeahoitoisissa infektioissa ja/tai pitkäkestoisesti Linetsolidiresistenssiä on ilmoitettu enterokokeilla, *Staphylococcus aureus*ella ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla. Tämä on yleensä liittynyt hoidon pitkäkestoisuuteen, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin. Tämä on yleensä liittynyt hoidon pitkäkestoisuuteen, proteesimateriaaleihin tai tyhjentämättömiin paiseisiin.

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja

Pediatriisille 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 resistentteiksi epäiltyjen grampositiivisten patogeenien aiheuttamia infektoita (mukaan lukien nosokomiaalinen pneumonia, komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdukset, katetrin käyttöön liittyvä bakteremia, tuntemattomasta syystä johtuva bakteremia ja muut infektiot) lapsipotilailta, joiden ikä vaihteli syntymästä 11 vuoteen. Kliinistä paranemista havaittiin 89,3 prosentilla (134/150) linetsolidia saaneessa ryhmässä ja vastaavasti 84,5 prosentilla (60/71) vankomysiinia saaneessa ryhmässä (95 %:n luottamusväli: -4,9, 14,6).

5.2 Farmakokineetiikka

Linezolid Accord sisältää pääasiassa (s)-linetsolidia, joka on biologisesti aktiivinen ja metaboloituu inaktiiviseksi johdoksiksi.

Imeytyminen

Suun kautta annettu linetsolidi imeytyy nopeasti ja laajalti. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa annosta. Linetsolidin absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus (anto suun kautta ja laskimoon tutkimuksessa, jossa oli ristikkäisasetelma) on täydellinen (noin 100 %). Ruoka ei vaikuta imeytymiseen merkittävästi. Imeytyminen oralisuspensiosta 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 on saatu rajoitetulta määrältä vapaaehtoisia koehenkilöitä 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 koehenkilöillä oli ventrikulaarinen-peritoneaalinen suntti ja oleellisilta osin tulehtumattomat aivokalvot, linetsolidin aivosekäydinneste/plasma-suhde oli huippupitoisuuden 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 hydroksietyylyglyysiini-metaboliitti (PNU-142586).

Hydroksietyylyglysiini-metaboliitti (PNU-142586) on vallitseva metaboliitti ihmisellä, ja sen arvellaan muodostuvan ei-entsymaattisen prosessin kautta. Aminoetoksietikkahappo-metaboliittia (PNU-142300) muodostuu vähemmän. Myös muita vähäisempiä inaktiivisia metaboliitteja on karakterisoitu.

Eliminaatio

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai munuaisten vajaatoiminta lievää tai keskivaikeaa, linetsolidi erittyy pääasiassa vakaassa tilassa virtsaan PNU-142586:na (40 %), kantälääkkeenä (30 %) ja PNU-142300:na (10 %). Ulostesta kantälääkettä 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. Tämä näyttäisi johtuvan siitä, että suuremmilla linetsolidipitoisuuksilla puhdistuma munuaisissa ja muissa elimissä on vähäisempää.

Erytisryhmät

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). Kantälääkkeen AUC-arvo ei kuitenkaan suurentunut. Vaikka linetsolidin päämetaboliitit eliminoituvat jossain määrin hemodialyysissä, 600 mg:n kerta-annoksella metaboliittien pitoisuudet plasmassa todettiin dialyysin jälkeen annetun 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 sairastavalla 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: Rajallisten 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 tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa. Koska linetsolidi metaboloituu ei-entsymaattisen prosessin kautta, maksan toiminnan heikkeneminen ei kuitenkaan odotettavasti muuta linetsolidin metaboliaa merkitsevästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat): Tiedot linetsolidin turvallisuudesta ja tehosta lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ovat riittämättömät, minkä vuoksi linetsolidin käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella (ks. kohta 4.2). Turvallisten ja tehokkaiden annostussuositusten 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 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 nuorilla (12–17-vuotiailla) oli samankaltainen kuin aikuisilla 600 mg annoksen jälkeen. Siksi vuorokausiannostus 600 mg 12 tunnin välein tuottaa nuorille samanasteisen altistuksen kuin sama annostus aikuisille.

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

Iäkkäät: Linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa.

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. Nämä vaikutukset olivat sukukypsillä eläimillä korjautuvia. Sen sijaan nuorilla eläimillä, jotka saivat linetsolidia lähes koko niiden sukupuolisen kypsyminenajan 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 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 ihmisellä. Nämä samat linetsolidipitoisuudet olivat kuitenkin toksisia tiineille hiirille ja niihin liittyi alkiokuolemien lisääntymistä, mukaan lukien koko poikueen menetyksiä, sikiöpainon pienenemistä ja tutkimuksissa käytetyn hiirikannan normaaliin geneettiseen alttiuteen liittyvien rintalastan poikkeavuuksien pahentumista. Rotilla todettiin lievää emotoksisuutta altistustasoilla, jotka olivat alhaisemmat kuin kliinisessä altistuksessa. Lisäksi todettiin lievää sikiötoksisuutta, joka ilmeni sikiöpainon pienenemisenä, rintalastan segmenttien puutteellisena luutumisenä, poikasten eloonjääneisyyden heikentymisenä ja lievinä kypsymisviiveinä. Kun nämä samat poikaset paritettiin,

esiintyi 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 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 lonkkahermoissa aksonien korjaantumatonta 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 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 toispuoliseen rappeumaan, jota on ilmoitettu iäkkäillä rotilla ja joka voi johtua tavallisen taustamuutoksen pahenemisesta.

Tavanomaisista toistuvan annon toksisuustutkimuksista ja genotoksisuustutkimuksista saadut prekliiniset tutkimustulokset eivät paljastaneet muuta erityistä riskiä ihmiselle kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on jo ilmoitettu. 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

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Hydroksiipropyyliselluloosa-L

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Lesitiini (soija)

Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kestoaika pakkauksen avaamisen jälkeen: 90 päivää (HDPE-pakkaus).

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Linezolid Accord 600 mg kalvopäällysteiset tabletit on saatavana koteloon pakatuissa alumiini-alumiini-läpipainopakkausissa tai HDPE-purkeissa. HDPE-purkeissa on valkoinen läpinäkymätön, lapsiturvallinen polypropyleenikorppi (ja tiivistelevy) sekä kuivausainekiekkko.

Yhdessä alumiini-alumiini-läpipainopakkauskoteloissa on 1, 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia. Yhdessä HDPE-purkissa on 10, 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 32219

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2018